

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

## Artículos distinguidos

- A - Determinan la Prevalencia de la Campilobacteriosis y el Perfil de Resistencia de su Agente Causal**  
*Laura Silvana Fuentes, SIIC*.....2

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Efectos de la Erradicación de *Helicobacter pylori* sobre el Linfoma Gástrico Temprano del Tejido Linfoide Asociado con la Mucosa**  
*Zullo A, Hassan C, Vaira D y col.*  
*Clinical Gastroenterology and Hepatology*  
 8(2):105-110, Feb 2010.....6
- 2 - El Perfil de Seguridad del Infliximab y su Aplicabilidad en el Largo Plazo: Nueve Años de Experiencia en la Práctica Clínica**  
*Zabana Y, Domènech E, Gassull M y col.*  
*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*  
 31:553-560, 2010.....7
- 3 - Las Enfermedades Digestivas Eosinofílicas: Esofagitis, Gastroenteritis y Colitis Eosinofílica**  
*Shifflet A, Forouhar F, Wu G*  
*Journal of the Formosan Medical Association*  
 108(11):834-843, Nov 2009.....9
- 4 - Tratamiento Médico de la Colitis Ulcerosa**  
*Rogler G*  
*Digestive Diseases*  
 27:542-549, 2009.....11
- 5 - El Tratamiento Médico de la Enfermedad de Crohn: Algoritmos Terapéuticos 2009**  
*Hanauer S*  
*Digestive Diseases*  
 27:536-541, 2009.....12
- 6 - Detección del Cáncer Colorrectal**  
*Chen J, Lin H*  
*Tzu Chi Medical Journal*  
 21(3):190-196, Sep 2009.....14
- 7 - Gastroparesia Grave: Tratamiento Médico o Estimulación Eléctrica Gástrica**  
*Reddy S, Sarosiek I, McCallum R*  
*Clinical Gastroenterology and Hepatology*  
 8(2):117-124, Feb 2010.....15
- 8 - La Histopatología de la Metaplasia Intestinal Gástrica: Consecuencias Clínicas**  
*Correa P, Piazzuelo M, Wilson K*  
*American Journal of Gastroenterology*  
 105(3):493-498, Mar 2010.....18

## Novedades seleccionadas

- 9 - Los Probióticos son Útiles para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable**  
*Moayyedi P, Ford A, Quigley E y col.*  
*Gut* 59(3):325-332, Mar 2010.....20
- 10 - Actualizan las Pautas para el Diagnóstico y la Estadificación de los Linfomas Gastrointestinales**  
*Boat H*  
*Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*  
 24(1):3-12, Feb 2010.....21
- 11 - El Uso Temprano de Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa Podría Mejorar el Pronóstico en la Enfermedad de Crohn**  
*Sprakes M, Hamlin P*  
*British Journal of Hospital Medicine*  
 70(11):644-647, Nov 2009.....24
- 12 - Identifican a los Pacientes con Reflujo Gastroesofágico que se Benefician con el Uso de Procinéticos**  
*Nandurkar S*  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology*  
 23(8):1165-1167, Ago 2008.....25

- Contacto Directo.....26  
 Autoevaluaciones de Lectura.....27  
 Respuestas Correctas.....28

## Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Alergia.....	3
Anatomía Patológica.....	1, 4, 8, 10, 11
Atención Primaria.....	A, 1, 9
Bioquímica.....	A, 1, 4, 11
Cirugía.....	4, 7, 11
Dermatología.....	2, 11
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 6
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 1, 4
Endocrinología y Metabolismo.....	7
Epidemiología.....	A, 1, 4, 6, 11
Farmacología.....	A, 4, 9, 11, 12
Genética Humana.....	1, 5, 9
Geriatría.....	12
Hematología.....	1, 10
Infectología.....	A, 1, 2, 4
Inmunología.....	1, 4, 11
Medicina Familiar.....	A, 6, 9, 12
Medicina Farmacéutica.....	9
Medicina Interna.....	A, 1- 4, 6-10, 12
Neurología.....	2
Nutrición.....	7, 9
Oncología.....	1, 2, 10, 8
Pediatría.....	A, 3
Reumatología.....	2
Salud Pública.....	1, 6



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

Rosa María Hermitte  
**Directora**

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloo †, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

**SIIC Brasil:** Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch  
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Izhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balagué Vintó  
Pl. Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus  
firmantes o de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y  
Temas Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

**Graciela Salis, Luis A. Colombato**

### Comité de Expertos

Julián Arabehehy, Oscar A. Bedini, Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato, Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Enrique Covián, Albert Czaja, Jorge Daruich, Roque Antonio Emiliani, Francisco Esquivel Rodríguez, Jorge Findor, Bernardo Frider, Raffaella Giacchino, Carlos González del Solar, Alfredo Graziano, Vicente Gutiérrez Maxwell, Rubén Hojman, Arturo Jorge, Jaime Katz, Leon Kesner, Samuel Kohan, Oscar Laudanno, Roberto Sergio Lima, Fernando Magnanini, Marcelo Martiarena, Nahum Méndez Sánchez, Pedro Morgante, Luis F. Mundo Gallardo, Antonio Musi, Raúl Olaeta Elizalde, Alejandro Oría, Héctor Orozco Zepeda, Moacyr Padua Vilela, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Víctor Pérez, Leonardo Pinchuk, Alejandro Pulpeiro, Beatriz Ríos, Guillermo Robles Díaz, Graciela Salis, Patricia San Miguel, Mauricio Schraier, José Luis Tamayo de la Cuesta, Miguel Tanimoto Weki, Hugo Tanno, Rubén Terg, Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

### Fuentes Científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana

Acta Pediátrica

Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

American Journal of Clinical

Gastroenterology

American Journal of Clinical Nutrition

American Journal of Critical Care Medicine

American Journal of Gastroenterology

American Journal of Medicine

American Journal of Surgery

American Journal of the Medical Sciences

Annals of Hepatology

Annals of Internal Medicine

Annals of Saudi Medicine

Archives de Pédiatrie

Archives of Internal Medicine

Archivos Argentinos de Pediatría

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association Journal

(CMAJ)

Chinese Medical Journal (CMJ)

Clinical Drug Investigation

Clinical Gastroenterology

Clinical Infectious Diseases (CID)

Clinical Nutrition

Clinical Nutrition Supplements

Clinical Therapeutics

Digestive Diseases and Sciences

Digestive and Liver Disease

Diseases of the Colon & Rectum (DCR)

Drugs

Drugs & Aging

European Journal of Gastroenterology and

Hepatology

Factores de Riesgo - SIIC

Food Chemistry

Gaceta Médica de México

Gastroenterologie Clinique et Biologique

Gastroenterology

Gastroenterology Clinics of North America

Gastrointestinal Endoscopy

Gut

HPB

Hepatology

Hospital Medicine

Hospital Practice

Infection and Immunity

International Journal for Vitamin and Nutrition  
Research

International Journal of Tissue Reactions-

Experimental and Clinical Aspects

Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)

Jornal de Pediatría

Journal of Clinical Gastroenterology

Journal of Clinical Investigation

Journal of Cystic Fibrosis

Journal of Diabetes and its Complications

Journal of Gastroenterology

Journal of Gastroenterology and Hepatology

Journal of Hepatology

Journal of Infectious Diseases

Journal of Internal Medicine

Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical

Techniques

Journal of Lipid Research

Journal of Minimal Access Surgery

Journal of Nutrition

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Journal of the American Medical Association

(JAMA)

Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)

Journal of the Formosan Medical Association

Journal of the Society of Laparoendoscopic

Surgeons

Mayo Clinic Proceedings

Medecine et Hygiène

Medical Journal of Australia

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

New England Journal of Medicine (NEJM)

Nutrition Research Reviews

Pancreas

Postgraduate Medical Journal

Prensa Médica Argentina

QJM: An International Journal of Medicine

Revista Argentina de Radiología

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São

Paulo

Romanian Journal of Gastroenterology

Salud(i)Ciencia - SIIC

Scandinavian Journal of Gastroenterology

Scandinavian Journal of Surgery

Southern Medical Journal

São Paulo Medical Journal

The Lancet

## Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

### A - Determinan la Prevalencia de la Campilobacteriosis y el Perfil de Resistencia de su Agente Causal

Laura Silvana Fuentes, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico Residente, Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

Página de la autora: [www.siiisalud.com/dato/autor.php/111798](http://www.siiisalud.com/dato/autor.php/111798)

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

#### Abstract

*Campylobacter antibiotic resistance has increased in a variable geographic pattern, but there is limited data from Argentina. Our aim was to determine the prevalence of campylobacteriosis in our population and their susceptibility pattern. The feces of 1 321 patients were analysed during a period of 2 years (2006-2008) in Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina. Campylobacter spp. was isolated from 258 patients (19.5%), Salmonella spp. was found in 74 (5.6%), Shigella spp. in 26 (2%) and Escherichia coli O157H7 in 5 (0.4%). Positive samples were 27% (363). The incidence among male subjects was consistently higher than that among female subjects in all age groups. A bimodal pattern was seen in the incidence of Campylobacter infection by age group, 2 age-peaks occurred: the first at 1-4 years of age, and a second surge occurred during young adulthood, at 20-29 years of age. We assessed the sensitivity of 93 strains. The prevalence of ciprofloxacin-resistant Campylobacter was 74% (69 of 93), erythromycin resistance was 2% (3 of 93), tetracycline resistance was 36% (34 of 93). None of the 93 Campylobacter isolates tested was chloramphenicol or furazolidone resistant. The high resistance of this organism to quinolones should lead us to reconsider the use of fluorquinolones in the initial empiric treatment of invasive diarrhea.*

#### Introducción

La diarrea es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el mundo entero.<sup>1-3</sup> En los EE.UU. solamente se estiman 211-375 millones de episodios cada año (1.4 episodios por persona por año), lo que resulta en 900 000 hospitalizaciones y 6 000 muertes anuales por esta causa.<sup>4,5</sup> Las infecciones entéricas tienen su mayor impacto en los países subdesarrollados, mientras que en los países industrializados, a pesar del crecimiento de la salud pública y de la economía mundial, la incidencia de esta patología sigue siendo elevada y un importante problema clínico.<sup>6</sup> *Campylobacter* spp. ha sido reconocido como una causa importante de diarrea bacteriana asociada a consumo de alimentos contaminados en el mundo entero.<sup>7</sup> Produce una enterocolitis que generalmente es autolimitada, la cual se caracteriza por diarrea y dolor abdominal.<sup>8</sup> Clínicamente es indistinguible de las infecciones gastrointestinales producidas por otros patógenos bacterianos, de allí la importancia de detectar este microorganismo.<sup>7</sup>

Participaron en la investigación: Marina Bottiglieri, Cristian Amieva, Sergio Barril, Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

#### Resumen

La resistencia antibiótica de *Campylobacter* spp. se incrementó con un patrón geográfico variable, sin embargo existen muy pocos datos con respecto a la situación en la Argentina. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de campilobacteriosis en nuestra población y su perfil de sensibilidad. Durante un período de dos años (2006-2008) se analizaron muestras de materia fecal de 1 321 pacientes en la Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina. *Campylobacter* spp. fue aislado a partir de las muestras de 258 pacientes (19.5%), *Salmonella* spp. en 74 (5.6%), *Shigella* spp. en 26 (2%) y *Escherichia coli* O157H7 en 5 (0.4%). Las muestras positivas fueron 363 (27%). La incidencia entre sujetos de sexo masculino fue consistentemente más alta que en el sexo femenino en todos los grupos etarios. Observamos un patrón bimodal en la incidencia por edad; el primer pico en la incidencia se dio en niños de 1-4 años y un segundo incremento se produjo en adultos jóvenes de 20-29 años de edad. Determinamos la sensibilidad de 93 cepas de *Campylobacter* spp. La prevalencia de cepas resistentes a ciprofloxacina fue de 74% (69 de 93); 2% (3 de 93) a eritromicina; 36% (34 de 93) a tetraciclina, y ninguno de los aislamientos estudiados presentó resistencia a cloranfenicol ni a furazolidona. El elevado nivel de resistencia de este microorganismo a las fluoroquinolonas debería hacernos reconsiderar el uso de estos antimicrobianos en el tratamiento empírico inicial de la diarrea invasiva.

Esta enterocolitis requiere tratamiento antibiótico en menos del 50% de los casos. Los macrólidos y las fluoroquinolonas son el tratamiento de primera y segunda elección.<sup>9</sup>

La resistencia a fluoroquinolonas en este patógeno ha sido reconocida como un problema emergente de salud pública relacionado con el uso de estos agentes antimicrobianos en medicina veterinaria.<sup>10</sup>

El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de diarrea por *Campylobacter* spp. en nuestro medio y los perfiles de sensibilidad de este microorganismo a los antibióticos.

#### Materiales y métodos

Durante el período de enero de 2006 a diciembre de 2008 se estudiaron 1 321 muestras de materia fecal de pacientes pediátricos y adultos ambulatorios atendidos en la Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola. Las muestras se recogieron por evacuación espontánea y fueron procesadas dentro de las dos horas de recibidas; cuando esto no fue posible se las conservó en medio de transporte Cary Blair a 4°C. Se efectuó examen en fresco con azul de metileno para el recuento de leucocitos y se consideró un resultado positivo

cuando se observó más de 5 leucocitos polimorfonucleares (PMN) por campo de 400x.

Las muestras fueron sembradas en los siguientes medios de cultivos: agar *Salmonella-Shigella* (Britania, Argentina), agar Mac Conkey (Britania, Argentina), agar Mac Conkey sorbitol (Britania, Argentina), agar Skirrow modificado y caldo selenito (Britania, Argentina), el que fue subcultivado dentro de las 6 a 8 horas. Todos los medios de cultivo fueron incubados durante 48 h a 35°C, excepto los destinados a la búsqueda de *Campylobacter* spp., los cuales fueron incubados a 42°C durante 48 h en atmósfera compuesta por 85% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub> y 5% O<sub>2</sub>. Las cepas aisladas fueron identificadas de acuerdo con técnicas bioquímicas convencionales.<sup>11</sup>

Se realizó estudio de susceptibilidad antibiótica a través del método de difusión por discos, de acuerdo con la siguiente metodología: se sembró en agar Mueller Hinton con 5% de sangre de carnero y se incubó en atmósfera microaeróbica a 42°C por 24 h. Se ensayó eritromicina (Britania, Argentina), ciprofloxacina (Britania, Argentina), azitromicina (Britania, Argentina), tetraciclina (Britania, Argentina), nitrofurantoína (Britania, Argentina) y cloranfenicol (Britania, Argentina). Se registró el tamaño del diámetro de inhibición y se comparó con lo descrito en la literatura internacional debido a que el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) aún no ha establecido puntos de corte para esta técnica.

Los puntos de corte sugeridos para la técnica de difusión con discos que se emplearon en el presente trabajo fueron los siguientes: ciprofloxacina (5 µg) resistente ≤ 15 mm, intermedio 16-20 mm, sensible ≥ 21 mm; eritromicina (15 µg) resistente ≤ 13 mm, intermedio 14-22 mm, sensible ≥ 23 mm; tetraciclina (30 µg) resistente ≤ 14 mm, intermedio 15-18 mm, sensible ≥ 19 mm; nitrofurantoína (300 µg) resistente ≤ 14 mm, intermedio 15-16, sensible > 17mm; cloranfenicol (30 µg) resistente ≤ 12 mm, intermedio 13-17 mm, sensible ≥ 18; azitromicina (15 µg) resistente ≤ 13mm, intermedio 14-17 mm, sensible ≥ 18 mm.<sup>12</sup>

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron en primer lugar técnicas descriptivas, como tablas de frecuencias y tablas de contingencias para datos agrupados o categóricos. En algunos casos se calculó un intervalo para los porcentajes hallados. En cuanto al análisis de datos cruzados se aplicó la prueba de chi cuadrado para la validación de las diferencias encontradas en las distribuciones. Los programas utilizados fueron SPSS V.17 e InfoStat versión 2009.

### Resultados

Durante el período 2006-2008 se procesaron 1 321 muestras de coprocultivos en la Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola. Se desarrollaron bacterias enteropatógenas en el 27% (n = 363) de las muestras analizadas durante el período considerado, las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: 258 (19.5%) fueron cultivos positivos para *Campylobacter* spp., 74 (5.6%) para *Salmonella* spp., 26 (2%) para *Shigella* spp. y 5 (0.4%) *E. coli* O157H7, entre niños y adultos.

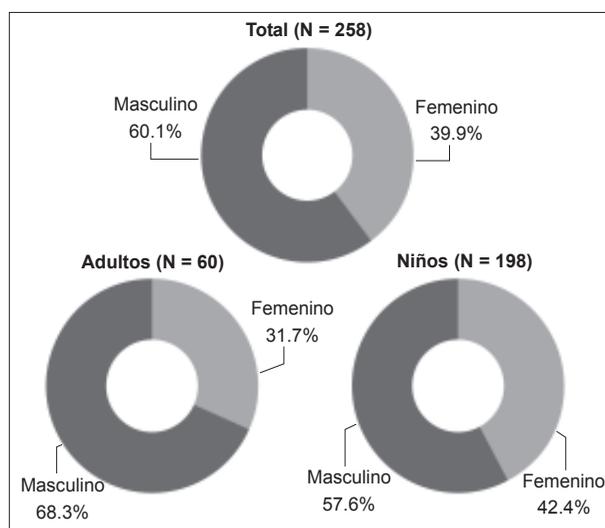
En los niños, el porcentaje de aislamientos de *Campylobacter* spp. en 2006, 2007 y 2008 fue 22.7%, 23.5% y 21.6%, respectivamente, y en adultos, 20.7%, 16.4% y 7.7% (Tabla 1). *Campylobacter* spp. fue el

**Tabla 1.** Distribución de casos de *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli* O157H7 y *Campylobacter* spp. en la muestra, por grupo etario y año de presentación.

	2006		2007		2008		Total
	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños	
<i>Shigella</i>	1	3	3	3	6	10	26
	1.7%	1.4%	1.4%	1.1%	3.6%	2.5%	2.0%
<i>Salmonella</i>	2	17	10	22	8	15	74
	3.4%	7.9%	4.7%	8.1%	4.8%	3.8%	5.6%
<i>E. coli</i> O157H7	0	0	0	1	1	3	5
	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.6%	0.8%	0.4%
<i>Campylobacter</i>	12	49	35	64	13	85	258
	20.7%	22.7%	16.4%	23.5%	7.7%	21.6%	19.5%
n	58	216	213	272	168	394	1.321

**Tabla 2.** Porcentaje de resistencia por grupo etario.

Grupo	Eritromicina	Ciprofloxacina	Tetraciclina	Azitromicina	Cloranfenicol	Nitrofurantoína	n
Adultos	0.0%	65.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20
Niños	4.1%	76.7%	39.7%	2.7%	0.0%	0.0%	73
Total	3.2%	74.2%	36.6%	2.2%	0.0%	0.0%	93



**Figura 1.** Distribución de casos de infección por *Campylobacter* spp. por sexo y grupo etario.

enteropatógeno aislado con más frecuencia en los 3 años, tanto en niños como en adultos.

En cuanto a la distribución de casos de *Campylobacter* spp. según sexo, de los 258 aislamientos 155 (60.1%) correspondieron al sexo masculino y 103 (39.9%) al femenino. En la población pediátrica, el 57.6% de los aislamientos correspondieron a pacientes de sexo masculino, mientras que en la población adulta esta cifra se eleva a 68.3%. Hubo mayor incidencia de casos de *Campylobacter* spp. en el sexo masculino que en el femenino tanto en niños como en adultos; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones ( $p > 0.05$ ) (Figura 1).

En la Figura 2 se puede ver la distribución de aislamientos de *Campylobacter* spp. según el grupo etario. Observamos un patrón bimodal, con un pico en los niños de 1 a 4 años con 114 casos (44.2%), y en los adultos de 20 a 29 años con 28 casos (10.9%); se observaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos etarios estudiados ( $p < 0.05$ ).

Del total de 258 cultivos positivos para *Campylobacter* spp. fue posible investigar la presencia de leucocitos y hematíes en 208 muestras. Presentaron más de 5 leucocitos PMN por

campo (400x) 148 muestras (71.2%), en tanto que 59 (28.4%) presentaron más de 5 PMN/campo y hematíes. El 73.1% de las muestras de la población pediátrica presentó más de 5 PMN/campo, mientras que en la población adulta se observaron en el 63.4% (Figura 3).

Los resultados de los porcentajes de resistencia a los antibióticos probados pueden observarse en la Tabla 2. Sobre un total de 93 cepas ensayadas durante 2007 y 2008 mediante la técnica de difusión con discos, ciprofloxacina fue el antibiótico que presentó mayor porcentaje de cepas resistentes con un 74.2%, tetraciclina con 36.6% y, por último eritromicina, con 3.2%, y azitromicina con el 2.2%. No se observaron aislamientos resistentes a nitrofurantoína y cloranfenicol. No hubo diferencia significativa en los porcentajes de resistencia durante el período estudiado (2007-2008) ( $p > 0.05$ ) (Figura 4).

### Discusión

Durante el período en estudio la bacteria enteropatógena aislada con mayor frecuencia en nuestra población fue *Campylobacter* spp., tanto en la población pediátrica como en la adulta. Estos datos difieren de los obtenidos por otros grupos de investigadores en nuestro país,<sup>13,14</sup> incluso en nuestra propia ciudad,<sup>15,16</sup> donde *Shigella* spp. es el principal agente bacteriano productor de diarrea. Sin embargo, nuestros resultados coinciden más con los obtenidos por Notario y col., en el hospital Español de la ciudad de Rosario,<sup>17,18</sup> y esto probablemente se deba a que las poblaciones en estudio son distintas. Nuestro nosocomio atiende fundamentalmente pacientes de nivel socioeconómico medio-alto con acceso a mejores condiciones sanitarias y, en consecuencia, los alimentos contaminados con enteropatógenos sean probablemente la fuente más importante de infección gastrointestinal. Por el contrario, los pacientes que buscan atención médica en hospitales públicos poseen habitualmente condiciones socioeconómicas de nivel medio o bajo en las que muchas veces el acceso a condiciones sanitarias aceptables se encuentra más limitado y, en este caso, la transmisión persona a persona tendría un papel más preponderante.

La distribución de aislamientos de *Campylobacter* spp. según edad y sexo en nuestra población concuerda con lo observado en países industrializados,<sup>19</sup> ya que presenta un patrón bimodal, con un elevado porcentaje de aislamientos en niños de 1 a 4 años y un segundo incremento en el número de casos en adultos jóvenes de 20 a 29 años. Estos resultados difieren de los obtenidos por otros autores de países subdesarrollados,<sup>13,15,19</sup> en los que el mayor porcentaje de casos se da en niños menores de 5 años y la incidencia disminuye con la edad.

Al igual que lo observado por Notario y col.,<sup>18</sup> no pudimos establecer un patrón estacional en la distribución de casos de diarrea producida por *Campylobacter* spp., a diferencia de los episodios diarreicos en los que se aislaron cepas de *Shigella* spp. y *Salmonella* spp., en los cuales

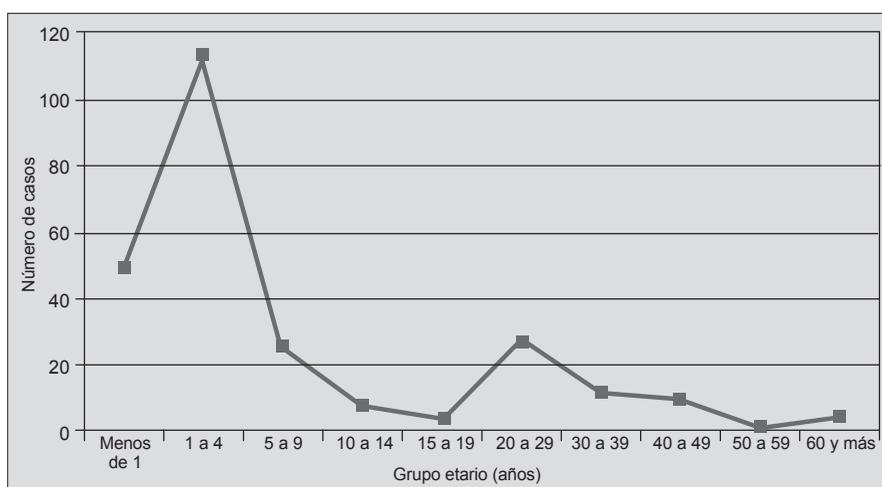


Figura 2. Distribución de casos de infección por *Campylobacter* spp. por grupo etario.

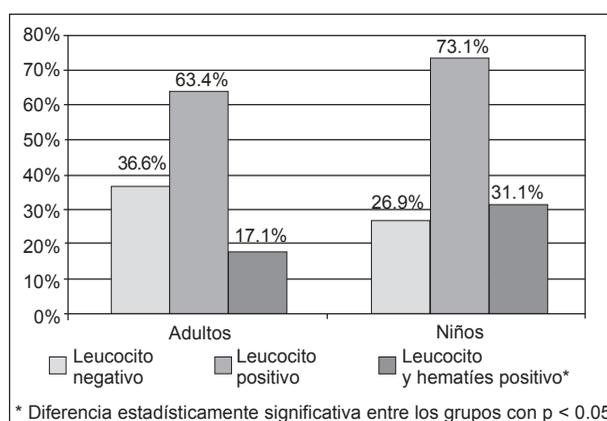


Figura 3. Distribución de los resultados de análisis de leucocitos y hematíes por grupo etario.

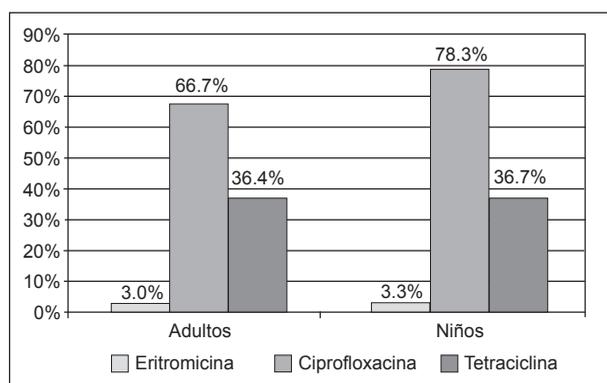


Figura 4. Distribución de porcentajes de resistencia por año.

pudimos observar un claro patrón estacional con un marcado incremento de la incidencia durante los meses de verano.

En el 71% (148/208 casos) de los episodios diarreicos producidos por este patógeno se observaron más de 5 PMN/campo, por lo que la causa más frecuente de enfermedad diarreica invasiva en nuestra población fue *Campylobacter* spp.

Con respecto a los patrones de sensibilidad de las cepas de *Campylobacter* spp. en nuestro medio creemos necesario destacar la elevada resistencia a las fluoroquinolonas. El 74%

de las cepas aisladas de *Campylobacter* spp. fueron resistentes a ciprofloxacina. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos por otros grupos de trabajo en nuestro país.<sup>21</sup>

Con respecto a tetraciclina, el porcentaje de resistencia fue del 36%, similar al documentado en otro estudio.<sup>21</sup> Aunque se observaron porcentajes de resistencia menores para este antibiótico,<sup>14</sup> nuestros datos demuestran que no es una droga a tener en cuenta cuando se requiera tratamiento en gastroenteritis causadas por *Campylobacter* spp.

La baja tasa de resistencia hallada a macrólidos (3%) concuerda con los datos obtenidos por otros investigadores en nuestro país<sup>14,21</sup> y nos permite confirmar este antimicrobiano como el tratamiento de elección para infecciones entéricas causadas por *Campylobacter* spp. en nuestra población.

Si bien el ensayo de sensibilidad que realizamos sobre las cepas de *Campylobacter* spp. en nuestra serie se realizó mediante la técnica de difusión con discos, muchos autores<sup>9,12,22-24</sup> encontraron un alto grado de correlación y reproducibilidad utilizando la técnica de difusión con discos

en comparación con la técnica de dilución en agar, que es el método de referencia establecido por el CLSI.<sup>25-28</sup>

## Conclusión

Debido a que la causa más frecuente de diarrea disenteriforme en nuestra serie fue *Campylobacter* spp., al momento de elegir la terapia empírica inicial debería tomarse en cuenta este patógeno. Al respecto, frente al elevado porcentaje de resistencia a fluoroquinolonas encontrado en cepas de *Campylobacter* spp. y a que es el patógeno más frecuentemente aislado en los adultos de nuestra población, quizá sea prudente reconsiderar el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento empírico inicial de la diarrea invasiva en los casos en que estuviese indicado el tratamiento antibiótico. Desde este punto de vista resulta evidente la necesidad de contar con un método rápido, confiable y de bajo costo para establecer los patrones de sensibilidad de este patógeno, fundamentalmente debido a que la enfermedad diarreica invasiva es un problema epidemiológico de mayor trascendencia en el mundo subdesarrollado, donde los recursos económicos de todo el sistema de salud se encuentran muy limitados.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 1/2/2010 - Aprobación: 10/4/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

## Bibliografía

- World Health Organization. The World Health report 1996: fighting disease, fostering development. Report of the Director-General. Geneva: World Health Organization, 1996.
- LeDuc JW, Hughes JM. Surveillance for emerging infectious disease. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone, pp. 251-260, 1999.
- Guerrant RL. Why America must care about tropical medicine: threats to global health and security from tropical infectious diseases. Am J Trop Med Hyg 59:3-16, 1998.
- Herikstad H, Yang S, Van Gilder TJ, et al. A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: Food Net, 1996-7. Epidemiol Infect 129:9-17, 2002.
- Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607-625, 1999.
- Casburn-Jones AC, Farthing MJ. Management of infectious diarrhoea. Gut 53:296-305, 2004.
- Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. J Food Saf 32:1201-1206, 2001.
- Peterson MC. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* infections. West J Med 161:148-152, 1994.
- Gaudreau C, Girouard Y, Ringuette L, Tsimiklis C. Comparison of disk diffusion and agar dilution methods for erythromycin and ciprofloxacin susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 51:1524-1526, 2007.
- Engberg J, Neimann J, Nielsen EM, Aarestrup FM, Fussing V. Quinolone-resistant *Campylobacter* infections in Denmark: risk factors and clinical consequences. Emerg Infect Dis 10:1056-1063, 2004.
- Nachamkin I. Curved and spiral-shaped gram-negative rods: *Campylobacter* and *arcobacter*. In: Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology, 7a ed. Washington, DC, ASM Press 902-914, 2003.
- Luangtongkum T, Morishita Y, El-Tayeb AB, Ison AJ, Zhang Q. Comparison of antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter* spp. By the agar dilution and the agar disk diffusion methods. J Clin Microbiol 45:590-594, 2007.
- Turco, De Bella GK, Morvillo N, Saredi N, Sabbaj RL. Inflammatory diarrheal illness in a pediatric population poster 489 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, 2009.
- Virgolini SM, Baroni MR, Ochoteco C, Zurbriggen L. *Campylobacteriosis* en el hospital de niños "Dr. O. Alasia". XIII Jornadas Argentinas de Microbiología. Rosario, Argentina. Libro de Resúmenes p. 263, 2008.
- Cortes PR, Di Chiara D, Díaz V. *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157H7 y *Vibrio cholerae* en diarrea de pacientes pediátricos de la ciudad de Córdoba. Rev Argent Microbiol 39(Supl.1):69, 2007.
- Suárez ME, Reale A, Cheguirán L, Ledesma R, Vidal C, Enrico C. Diarrea por *Campylobacter* en pacientes pediátricos. Rev Argent Microbiol 39(Supl.1)67, 2007.
- Gambandé T, Damiano M, Borda N, Notario R, Aita J. Prevalencia de las bacterias causantes de diarrea en pacientes de un hospital de Rosario, Argentina. Rev Fac Cien Univ Nac Córdoba 63(3):36-38, 2006.
- Gambandé T, Notario R, Luciano MI, Toledo V, Ponessa A. Características clínicas y epidemiológicas de casos humanos de enteritis por *Campylobacter*. XIII Jornadas Argentinas de Microbiología. Rosario, Argentina. Libro de Resúmenes p. 478, 2008.
- Samuel MC, Vugia DJ, Shellow S, et al. Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, Foodnet 1996-1999. Clin Infect Dis 38(Supl.3):165-174, 2004.
- Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human *Campylobacteriosis* in developing countries. Emerg Infect Dis 8:237-43, 2002.
- Lucero MC, Orlandoni B, Guerriero L, y col. *Campylobacter* spp.: Sensibilidad a los antimicrobianos en aislamientos de origen humano en Argentina. XIII Jornadas Argentinas de Microbiología. Rosario, Argentina. Libro de resúmenes p. 408, 2008.
- Fritsche, T R, McDermott P F, Shryock RD. Agar dilution and disk diffusion susceptibility testing of *Campylobacter* spp. J Clin Microbiol 45:2758-2759, 2007.
- Senok A, Yousif A, Mazi W, et al. Pattern of antibiotic susceptibility in *Campylobacter jejuni* isolates of human and poultry origin. Jpn. J Infect Dis 60(1):1-4, 2007.
- Engberg J, Andersen S, Skov R, Aarestrup F M, Gerner-Smidt P. Comparison of two agar dilution methods and three agar diffusion methods, including the Etest, for antibiotic susceptibility testing of thermophilic *Campylobacter* species. Clin Microbiol Infect 5(9):580-584, 1999.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 13 informational supplement. M100-S13. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2003.
- Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15 informational supplement. M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005.
- Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15 informational supplement. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005.
- Clinical and laboratory standards institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; approved guideline. M45-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2006.

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Efectos de la Erradicación de *Helicobacter pylori* sobre el Linfoma Gástrico Temprano del Tejido Linfoide Asociado con la Mucosa

Zullo A, Hassan C, Vaira D y colaboradores

Nuovo Regina Margherita Hospital, Roma; University of Bologna, Bologna, Italia

[Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 8(2):105-110, Feb 2010

*En los pacientes con linfoma de células B de bajo grado asociado con el tejido linfoide de las mucosas e infección por H. pylori, el tratamiento de erradicación bacteriana se relaciona con regresión del tumor en más del 75% de los casos.*

El linfoma de células B de bajo grado asociado con el tejido linfoide de las mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]) está fuertemente relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*. De hecho, el tratamiento de erradicación en los pacientes con linfoma gástrico en estadio temprano induce la remisión en más del 70% de los casos. Sin embargo, en algunos estudios se encontró recidiva del linfoma después de la remisión, en coincidencia o no con la recurrencia de la infección. Por lo tanto, por el momento se desconoce con precisión el papel de la erradicación bacteriana en la evolución de estos tumores a largo plazo. En esta oportunidad, los autores realizan una revisión sistemática de la literatura para establecer el índice de remisión y de recidiva del linfoma gástrico, luego del tratamiento de erradicación.

#### Métodos

Se identificaron todos los artículos publicados en inglés hasta 2008. Se evaluaron los trabajos que incluyeron pacientes con linfoma en estadio I<sub>E1</sub>-I<sub>E2</sub> o II<sub>E</sub>, según la clasificación de Ann Arbor modificada. Estos tumores, señalan los expertos, corresponden a lesiones limitadas a la pared gástrica (estadio I) o a los ganglios linfáticos perigástricos (estadio II<sub>E1</sub>).

Se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: el número de pacientes que habían recibido sólo tratamiento de erradicación para la infección por *H. pylori*, la cantidad de enfermos con erradicación exitosa, el porcentaje de pacientes con remisión completa del linfoma y el número de enfermos con recidiva del tumor durante el seguimiento. La recurrencia de la infección (reinfeción o reactivación) se definió como la reaparición del germen después de confirmada su erradicación mediante diversas pruebas, al menos un mes después del tratamiento con antibióticos. El análisis estadístico se efectuó con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher.

#### Resultados

Treinta y dos trabajos de los 79 identificados inicialmente reunieron los criterios de inclusión; 23 eran prospectivos y 9 tenían un diseño retrospectivo. El análisis abarcó 16 estudios de Europa (n = 833), 14 trabajos de Asia (n = 510) y 2 investigaciones realizadas en los Estados Unidos (n = 93), con un total de 1 436 enfermos (1 380 pacientes con tumor en estadio I y 56 con linfoma MALT en estadio II).

El índice de erradicación de *H. pylori* luego de uno o más intentos terapéuticos fue del 98%: 1 354 enfermos con neoplasia en estadio I y 54 casos en estadio II. Globalmente, el índice de remisión completa fue del 77.5% (n = 1 091): 78.4% (n = 1 061) entre los enfermos con linfoma en estadio I y 55.6% (n = 30) en los pacientes con tumor en estadio II, (p = 0.0003).

Los índices de remisión variaron entre el 45.5% y el 100% en los sujetos con tumores en estadio I y entre un 0% y 100%, en los individuos con neoplasias en estadio II. La remisión del linfoma se constató en una mediana de 5 meses; con excepción de tres enfermos, la remisión completa se logró en menos de 24 meses.

La remisión se observó en 668 de 905 pacientes de países occidentales (73.8%) y en 423 de 503 enfermos asiáticos (84.1%).

Al considerar diversos factores se constató un índice de regresión significativamente superior en los pacientes con linfoma confinado a la submucosa gástrica (82.2%) en comparación con los enfermos con tumores con invasión más profunda (54.5%), según los hallazgos de la ecografía endoscópica (p = 0.0001). Asimismo, el índice de remisión fue mayor en los linfomas distales (del antro o del ángulo; 91.8%) respecto de aquellos de localización proximal (cuerpo o fondo; 75.7%) en la endoscopia (p = 0.0037). En 123 pacientes se dispuso de información sobre la translocación *API2-MALT1*. El índice de remisión del linfoma fue significativamente mayor en los pacientes sin dicho trastorno genético (78%) en comparación con los enfermos con la translocación (22.2%; p = 0.0001).

Casi todos los estudios aportaron datos sobre el índice de recurrencia del linfoma a largo plazo; la población considerada para este análisis abarcó 994 enfermos seguidos durante 28 meses (mediana). Se registraron 72 recidivas (7.2%) en 3 253 paciente/años de seguimiento; el índice anual de recurrencia fue del 2.2%. Doce de ellas (16.7%) se registraron en pacientes con recurrencia de la infección por *H. pylori* mientras que 49 (68.1%) tuvieron lugar en enfermos sin indicios de una nueva infección. En nueve de los 12 pacientes con recaída del linfoma y recurrencia de la infección se indicó un nuevo tratamiento de erradicación; se logró la eliminación del germen y la remisión del linfoma. Más aun, en 13 enfermos (26.5%) con recidiva del linfoma sin recurrencia de infección se observó remisión sin un nuevo tratamiento; en otros 8 pacientes se comprobó reinfeción por *H. pylori* sin recidiva del linfoma. Por último, 5 pacientes (0.05%) inicialmente curados de la infección y del linfoma presentaron linfoma de alto grado a los 6, 13, 16, 18 y 25 meses de seguimiento.



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Discusión

El linfoma gástrico MALT se asocia fuertemente con la infección por *H. pylori*. La erradicación bacteriana induce la remisión completa de los linfomas gástricos de bajo grado en el 35% al 100% de los enfermos, según los diversos trabajos. Por su parte, añaden los autores, una revisión sistemática reciente reveló un elevado índice de remisión (68.8%) en pacientes con linfoma de alto grado, después de la erradicación bacteriana, como único tratamiento. De hecho, las recomendaciones actuales sugieren que todos los pacientes con linfoma MALT deben recibir tratamiento de erradicación.

En este análisis global en una amplia serie de enfermos con linfoma gástrico, el seguimiento prolongado reveló remisión del tumor en más del 75% de los pacientes que recibieron el tratamiento de erradicación. Aunque la desaparición del linfoma fue más frecuente en los pacientes con linfoma en estadio I, se constató remisión en más del 50% de los sujetos con linfoma en estadio II que sólo recibieron terapia de erradicación. Los datos también confirman que la erradicación bacteriana es eficaz en los enfermos con compromiso de los ganglios linfáticos perigástricos.

Según los autores, la presente investigación indica que es posible determinar la probabilidad de regresión del tumor según los hallazgos de la ultrasonografía endoscópica y de la localización del linfoma en el estómago. Por ejemplo, el índice de remisión fue significativamente menor en los enfermos con compromiso más allá de la capa submucosa. Aun así, en estos pacientes se comprobó un índice de remisión superior al 50%. Por otra parte, los enfermos con tumores proximales tuvieron una probabilidad sustancialmente más baja de presentar remisión en comparación con los sujetos con neoplasias distales. En los pacientes con la translocación *API2-MALT1*, la probabilidad de remisión fue inferior al 25%.

Llamativamente, se registró un índice significativamente más alto de remisión entre los pacientes asiáticos respecto de las poblaciones de Europa y de los Estados Unidos; la diferencia fue particularmente notoria en los enfermos con tumores en estadio II<sub>1</sub>. La recidiva del linfoma después de la terapia de erradicación de *H. pylori* puede tener lugar en enfermos con una nueva infección o sin ella; el índice anual de recidiva fue del 2.2%. Los enfermos con recidiva del linfoma y de la infección pueden ser tratados con un nuevo curso de erradicación. Otro hecho interesante es que en el 25% de los pacientes se constató la remisión espontánea del linfoma, sin indicios de infección, un fenómeno que avala la conducta expectante sostenida en los pacientes con indicios histológicos de linfoma residual gástrico, después de la erradicación bacteriana.

En conclusión, la erradicación de *H. pylori* es eficaz en la mayoría de los enfermos con linfoma gástrico en estadio I y II<sub>1</sub>. El beneficio es mayor en los pacientes con lesiones confinadas a la submucosa, del estómago distal y en ausencia de la translocación *API2-MALT1*, finalizan los especialistas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112105](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112105)

## 2 - El Perfil de Seguridad del Infiximab y su Aplicabilidad en el Largo Plazo: Nueve Años de Experiencia en la Práctica Clínica

Zabana Y, Domènech E, Gassull M y colaboradores

Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, España

[*Infiximab Safety Profile and Long-term Applicability in Inflammatory Bowel Disease: 9-Year Experience in Clinical Practice*]

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 31:553-560, 2010

*El tratamiento con infiximab resulta seguro en el largo plazo, con una tasa de efectos adversos graves inferior al 10%, siempre que se tomen las medidas preventivas pertinentes.*

El infiximab es un anticuerpo quimérico IgG dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) que resulta eficaz para inducir y mantener la remisión de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. A pesar de la difusión de su uso en los últimos años, persiste la preocupación respecto de los efectos adversos que puede producir. Estos últimos se relacionan con su efecto inmunosupresor (infecciones y neoplasias) y con la inmunogenicidad vinculada a drogas (reacciones agudas por la infusión [RAI], reacciones de hipersensibilidad retrasada, pérdida secundaria de la respuesta).

El reconocimiento de la posibilidad de aparición de infecciones oportunistas durante el tratamiento con anti-FNT-alfa llevó a implementar medidas preventivas como la detección de tuberculosis o de hepatitis B latentes y la profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Por otra parte, para evitar los efectos por inmunogenicidad, se optó por la administración conjunta de inmunomoduladores o de hidrocortisona con anterioridad a las infusiones de infiximab.

El objetivo de este trabajo fue analizar el perfil de seguridad del infiximab utilizado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) en un centro de atención especializada de Cataluña, durante un lapso de 9 años.

### Pacientes y métodos

Se registraron todas las características clínicas, epidemiológicas, tratamientos concomitantes y efectos adversos producidos durante el tratamiento con infiximab administrado a pacientes con EII entre 1999 y 2008.

Los datos fueron recolectados hasta marzo de 2008. Se contactó telefónicamente a aquellas personas que no concurrieron a las consultas de control durante más de 6 meses.

La dosis indicada de infiximab fue de 5 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 2 horas. Cuando fue posible, se mantuvo el tratamiento con inmunomoduladores y, a partir de 2004, todos los pacientes recibieron 200 mg de hidrocortisona por vía intravenosa antes de la infusión. Hasta 2006, los pacientes fueron internados para recibir la medicación y a partir de enero de 2007, la recibieron en el hospital de día. Durante las infusiones los pacientes fueron controlados por un profesional entrenado que pesquió la aparición de efectos adversos. Además, se les realizó hemograma completo, y se midieron los niveles de alanina aminotransferasa y de proteína C-reactiva.

### Criterios de valoración del estudio

Todo efecto adverso (infecciones, neoplasias, inmunogenicidad inducida por drogas o muerte) fue registrado como ocurrido "durante el tratamiento con infiximab" o "postratamiento con infiximab" según haya

ocurrido dentro de las 12 semanas de la última dosis o con posterioridad a ese lapso.

La RAI fue definida como la aparición de cualquier efecto adverso durante la infusión o dentro de las 24 horas de recibida ésta. Se consideraron como reacciones de hipersensibilidad retrasada las artralgias, mialgias, erupciones cutáneas o fatiga ocurridas entre las 24 horas y los 14 días después de la administración del infliximab.

### Resultados

Se incluyeron 152 pacientes, 121 con enfermedad de Crohn, 24 con colitis ulcerosa y 7 con colitis indeterminada. La indicación principal para el tratamiento con infliximab fue corticodependencia en 40 casos, fístulas perianales en 34, refractariedad a los corticoides en 16 y otras causas en 10. La mediana del número de infusiones fue 5 (rango intercuartílico 3-8).

El 45% de los pacientes recibieron infliximab sólo para inducir la remisión, el 43% recibieron además, dosis de mantenimiento cada 8 semanas durante 1 año, y el 12% por más de un año. El 70% de los casos recibió premedicación con hidrocortisona. Setenta y nueve pacientes recibieron inmunomoduladores en forma concomitante (tiopurinas o metotrexato) y otros 58 continuaron con corticoides (budesonida o prednisona) durante el tratamiento con infliximab. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento.

En 49 pacientes se observaron 64 efectos adversos, que condicionaron la suspensión transitoria del tratamiento en 9 sujetos y definitiva en 14.

### Complicaciones infecciosas

Se registraron 12 infecciones virales (8%). Estas fueron: mononucleosis ( $n = 3$ ), herpes zóster ( $n = 6$ ), meningitis herpética, herpes genital y herpes labial (1 de cada uno). Todos los pacientes que sufrieron una infección viral estaban recibiendo inmunomoduladores. Ninguno de ellos, en cambio, recibía corticoterapia. Ocho de las infecciones se produjeron durante el tratamiento con infliximab. Dos pacientes debieron ser internados hasta la resolución de la infección.

En 10 enfermos se detectaron 11 infecciones bacterianas. La más frecuente fue la neumonía ( $n = 4$ ) seguida del absceso intraabdominal ( $n = 2$ ). Se diagnosticaron también bacteriemias por enterobacterias, pielonefritis por enterococos, nefritis aguda lobular, salmonelosis y pansinusitis (1 caso de cada uno). Todos debieron ser internados para el tratamiento de la infección. El 60% estaba recibiendo corticoides cuando se detectó la infección.

### Enfermedades neoplásicas

En dos pacientes tratados con infliximab se registraron enfermedades malignas (1.3%). En uno de ellos se había diagnosticado recientemente enfermedad de Crohn ileal y presentó un empeoramiento notable después de la infusión. En la pieza de resección se detectó un linfoma de Burkitt.

El otro paciente presentó un seminoma testicular más de 5 años después de la última infusión de infliximab. Se le efectuó una orquiectomía que fue curativa.

### Efectos adversos inmunogénicos

Veinte pacientes (13%) tuvieron 22 episodios de RAI. Estos se produjeron, después de 3 infusiones (mediana). Las manifestaciones clínicas fueron eritema cutáneo en 9 oportunidades, disnea en 8, sudoración en 4, náuseas en 2, urticaria en 3, angioedema en 2, cefalea en 1, y edema de glotis en 1. El 75% de los pacientes con RAI estaban recibiendo inmunomoduladores en forma simultánea y el 55% había recibido premedicación con hidrocortisona intravenosa desde la primera infusión.

La aparición de estos episodios determinó que 8 pacientes interrumpieran el tratamiento con infliximab. En otros 10 se pudo readministrar el tratamiento con una menor velocidad de infusión o con antihistamínicos intravenosos.

Sólo un paciente presentó una reacción de hipersensibilidad retrasada (similar a la enfermedad del suero). En dos mujeres se diagnosticó lupus eritematoso inducido por la droga y requirieron internación y corticoterapia. En una de ellas se administró además, hidroxicloquina.

En un caso se presentó una aortitis autoinmunitaria después de la administración de infliximab. Requirió corticoterapia sistémica para su tratamiento.

### Efectos adversos cutáneos y neurológicos

Un paciente presentó cefalea, fiebre, hemihipoestesia, nistagmo y reflejo de Babinski izquierdo 2 semanas después de la primera dosis de infliximab. La RMN reveló signos de pansinusitis. El cuadro se resolvió con antibióticos.

Otro enfermo tuvo pérdida de fuerzas en la mano derecha y el pie izquierdo 10 semanas después de haber recibido 3 infusiones. El electromiograma demostró una neuropatía multifocal motora con anticuerpos antigangliósidos negativos. Se le administraron inmunoglobulinas intravenosas durante un mes con resolución completa de la alteración.

En un paciente se observó el empeoramiento de psoriasis preexistente y en otros dos se diagnosticó psoriasis invertida durante el tratamiento con infliximab. Estos dos últimos debieron abandonar el tratamiento.

### Mortalidad

La tasa de mortalidad en esta serie de casos fue del 3% (4 pacientes). Un enfermo de 60 años fue sometido a la resección del reservorio ileoanal y falleció 17 semanas después de haber recibido la última infusión de infliximab por una infección pulmonar causada por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y *shock* séptico.

Tras una rectotomía programada, un paciente de 28 años presentó sepsis abdominal complicada con *shock* séptico, por lo que falleció. Un tercer caso murió por una bronconeumopatía aspirativa. También falleció el paciente en quien se había hallado el linfoma de Burkitt.

### Discusión

Los autores refieren que el tratamiento con infliximab demostró ser eficaz en los casos de enfermedad de Crohn (luminal o fistulizante) y en los de colitis ulcerosa resistentes al tratamiento habitual.

En la práctica clínica se vio que los efectos adversos relacionados con el fármaco fueron de tres tipos: infecciones, condiciones inmunomediadas y carcinogénesis. Entre las primeras, se describieron casos de tuberculosis y de reactivación de hepatitis B.

En este trabajo se observó una tasa de infección del 8% entre los pacientes tratados con infliximab. Llamativamente, señalan los autores, el tipo de complicación infecciosa estuvo en relación directa con los tratamientos concomitantes recibidos por los pacientes. Así, los enfermos que recibieron inmunomoduladores sufrieron infecciones virales, especialmente por herpes virus, y aquellos en tratamiento con corticoides presentaron infecciones bacterianas.

No se registraron casos de tuberculosis en esta serie a pesar de ser ésta una enfermedad endémica en España. Este hecho parece ser casual ya que la pesquisa sistemática de tuberculosis latente antes del tratamiento con infliximab se instituyó recién a partir de 2003.

Las RAI estarían condicionadas por la formación de anticuerpos anti-infliximab. Estas reacciones se pueden tratar con la reducción de la velocidad de la infusión o con la administración de antihistamínicos o de hidrocortisona. Dado que la aparición de las RAI estaría mediada por anticuerpos,

parece razonable suponer que su magnitud debería reducirse con la administración concomitante de inmunomoduladores o de hidrocortisona pretratamiento. Cabría esperar que las mismas medidas tengan un efecto en la reducción de las alteraciones autoinmunes, las reacciones de hipersensibilidad retrasada y la pérdida secundaria de respuesta. Sin embargo, en este trabajo se observaron RAI aun cuando dos tercios de los pacientes estaban bajo tratamiento con inmunomoduladores y la mitad de ellos había recibido hidrocortisona. Además, en 8 casos aparecieron anticuerpos anti-ADN positivos y un enfermo tuvo una reacción de hipersensibilidad retrasada.

En esta serie de casos se observaron también tres lesiones cutáneas. Los autores reconocen no comprender la causa de la reactivación de la psoriasis cuando, en realidad, el infliximab está aprobado para su tratamiento.

Se ha postulado que el daño tisular podría estar mediado por mecanismos autoinmunes derivados de la excesiva inhibición del FNT-alfa y la activación de las células T. En otras series se informó de la aparición de una gran variedad de lesiones cutáneas en hasta un quinto de los pacientes tratados con infliximab.

En relación con la carcinogénesis, en los pacientes bajo este tratamiento, en un estudio prospectivo no pudo demostrarse una relación causal. En este trabajo, se detectaron sólo dos tumores, uno de los cuales, el linfoma de Burkitt, pudo haber estado presente antes del tratamiento y haberse diagnosticado erróneamente como enfermedad de Crohn.

La mortalidad no aumentó como consecuencia del tratamiento, sino más bien por complicaciones de la enfermedad.

En conclusión, los autores afirman que tomando las medidas preventivas pertinentes, la tasa de efectos adversos graves en los pacientes tratados con infliximab es inferior al 10%, por lo que consideran que la droga es segura en el largo plazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112111](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112111)

### 3 - Las Enfermedades Digestivas Eosinofílicas: Esofagitis, Gastroenteritis y Colitis Eosinofílica

Shifflet A, Forouhar F, Wu G

University of Connecticut Health Center, Farmington, EE.UU.

[Eosinophilic Digestive Diseases: Eosinophilic Esophagitis, Gastroenteritis, and Colitis]

Journal of the Formosan Medical Association

108(11):834-843, Nov 2009

*Las enfermedades digestivas eosinofílicas son infrecuentes y se caracterizan por la infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal asociada a síntomas en ausencia de una causa que justifique dicha infiltración.*

Las enfermedades digestivas eosinofílicas incluyen la esofagitis, la gastroenteritis y la colitis eosinofílica. Son entidades poco frecuentes.

Aunque la presentación clínica es variada, el mecanismo fisiopatológico sugerido para las tres es la hipersensibilidad. Su tratamiento actual ha sido extrapolado de otras condiciones atópicas y consiste en la administración de corticosteroides y la exclusión de antígenos alimentarios de la dieta.

### Fisiopatología de las enfermedades digestivas eosinofílicas

El tracto gastrointestinal es el único órgano no hematopoyético que contiene eosinófilos en condiciones normales. El ciego y el apéndice son las regiones en donde se encuentran las mayores concentraciones, especialmente en la lámina propia.

La patogenia de las enfermedades digestivas eosinofílicas no se conoce con exactitud, pero dada su frecuente asociación con otras condiciones atópicas, se sospecha que estarían implicados mecanismos de hipersensibilidad. Se supone que la exposición de la mucosa gastrointestinal a los antígenos promueve una respuesta inmune mediada por células Th2. Estas últimas producen interleuquinas 4, 5 y 3 que, a su vez, promueven la producción de eosinófilos y de IgE. Esta misma sucesión de eventos se presenta en otras condiciones alérgicas como el asma y la rinitis.

### Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica (EE) es la más frecuente de las enfermedades digestivas eosinofílicas. Los pacientes se presentan con síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aunque sin respuesta al tratamiento convencional.

El uso de medicamentos que suprimen la secreción ácida podría predisponer a la aparición de EE. Esto se debería a que el aumento del pH condicionado farmacológicamente, alteraría la digestión de proteínas, lo que llevaría a la absorción de fragmentos proteicos de mayor tamaño que podrían desencadenar una respuesta inmune.

Además, Mullin y col. demostraron la existencia de un aumento de la permeabilidad en la mucosa del tracto gastrointestinal superior en los pacientes que reciben medicación antisecretora. Esto facilitaría la absorción de productos de digestión potencialmente alérgicos.

La EE es más frecuente en individuos caucásicos de sexo masculino. Tiene una incidencia de 6 por 100 000.

Las manifestaciones clínicas principales de la EE son similares a las de la ERGE: ardor y dolor epigástrico, regurgitación, náuseas y vómitos. Sin embargo, tales síntomas no responden al tratamiento convencional antirreflujo. Además, los pacientes pueden referir disfagia e impactación del bolo alimenticio.

El diagnóstico de la EE se efectúa sobre la base de la biopsia endoscópica. La visualización macroscópica del esófago durante la endoscopia puede ser normal en hasta un tercio de los casos. Puede presentar un aspecto corrugado por la presencia de anillos mucosos, pueden hallarse placas blancas y también estenosis. Estas últimas representan el hallazgo radiológico más frecuente.

Dado que no es infrecuente hallar eosinófilos en las biopsias de los pacientes con esofagitis por reflujo, el número de dichas células debe ser mayor de 25 por campo de gran aumento en los pacientes con EE e infiltrar la submucosa. La distribución de la lesión en parches puede determinar resultados falsos, a menos que se tomen múltiples muestras.

### Gastroenteritis eosinofílica

La gastroenteritis eosinofílica (GE) es una afección infrecuente que ocasiona una gran variedad de síntomas gastrointestinales. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes que presentan dolor abdominal de causa no aclarada.

El diagnóstico se establece a partir del hallazgo de infiltrados eosinofílicos en la biopsia endoscópica, sin causas primarias que puedan ocasionar hipereosinofilia.

Dada la poca especificidad de sus síntomas, es de suponer que la incidencia de la GE sea mayor de la registrada. Se ha comprobado un pico entre los 20 y los 50 años. Existe una

mayor incidencia de la enfermedad entre los pacientes con otras manifestaciones atópicas o con alergias alimentarias o ambientales.

Las características clínicas varían según la región y la profundidad de la infiltración eosinofílica en la pared del tracto gastrointestinal.

Los síntomas de la GE mucosa son inespecíficos, incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Puede existir también anemia como consecuencia de la pérdida oculta de sangre con la materia fecal y de la enteropatía perdedora de proteínas. Este subtipo es el de mayor prevalencia, varía entre el 25% y el 100% en los distintos estudios.

La GE muscular suele presentarse con signos y síntomas de obstrucción al tracto de salida gástrico o del intestino. El síntoma típico es el dolor abdominal cólico. Este subtipo es el segundo en prevalencia, del 13% al 70%.

La GE subserosa es la menos frecuente de las tres. Representa el 12% al 40% de los casos. Sus manifestaciones clínicas son la distensión abdominal y la ascitis. Se acompaña de niveles altos de eosinofilia periférica.

El diagnóstico de la GE requiere un alto índice de sospecha. Deberá interrogarse sobre la presencia de otras enfermedades atópicas como asma, dermatitis, alergias alimentarias y ambientales.

Los portadores de GE pueden aparecer como crónicamente enfermos en el examen físico, con signos de desnutrición. El dato de laboratorio más sugestivo es la eosinofilia. En los estudios radiológicos pueden hallarse un patrón mucoso irregular o el engrosamiento de los pliegues del intestino delgado. En algunos casos podrán verse estenosis.

Las características endoscópicas de la GE son inespecíficas: eritema, erosiones, engrosamiento de los pliegues o friabilidad. El diagnóstico se basa en la demostración de infiltración eosinofílica en las muestras de biopsias. Se considera que deben existir más de 20 eosinófilos por campo de gran aumento en la lámina propia para establecer el diagnóstico.

El compromiso de la mucosa gástrica puede ser en parches, por lo que son necesarias varias muestras para incrementar el rendimiento diagnóstico. Otros hallazgos importantes son la infiltración del epitelio por eosinófilos, la criptitis eosinofílica, la desgranulación, el compromiso de la muscular de la mucosa y de la submucosa.

### Colitis eosinofílica

La colitis eosinofílica (CE) es la menos frecuente de las enfermedades digestivas eosinofílicas. Esta entidad se presenta principalmente en los neonatos y los adultos jóvenes. Afecta a ambos sexos por igual.

La CE que afecta a la mucosa se presenta con diarrea, malabsorción y pérdida fecal de proteínas, mientras que el compromiso muscular determina engrosamiento de la pared del colon y obstrucción. La afección de la serosa se manifiesta por ascitis con incremento de los eosinófilos en el líquido.

El diagnóstico se basa en la biopsia. En condiciones normales pueden hallarse eosinófilos en varias regiones del colon, al punto que no existe un consenso sobre cuál es el número de eosinófilos necesario para establecer el diagnóstico de CE. Los estudios radiológicos pueden demostrar engrosamiento de la pared o estenosis.

El diagnóstico histológico de la CE es problemático. Los eosinófilos representan hasta el 3% de las células inflamatorias de la mucosa colónica. Su concentración es mayor en el ciego y en el apéndice en comparación con el colon izquierdo.

La presencia de edema en la muscular de la mucosa y la submucosa, el infiltrado eosinofílico en el epitelio de las criptas y la desgranulación son requisitos necesarios para

establecer el diagnóstico. La enfermedad de Crohn se plantea como el diagnóstico diferencial ya que en ella puede verse también criptitis eosinofílica. En raras ocasiones, la CE puede manifestarse por tumores localizados con signos clínicos de obstrucción.

### Diagnóstico diferencial

La infiltración eosinofílica de la mucosa gastrointestinal puede ser secundaria a varios procesos. Es importante descartar las causas secundarias antes de atribuir la alteración a una enfermedad digestiva eosinofílica. Las más frecuentes de dichas causas son las parasitosis por *Ascaris*, *Anisakis*, *Trichuris*, *Schistosoma*, *Ancylostoma* y *Enterobius vermicularis*. Se informaron casos de ascitis eosinofílica por *Toxocara canis* y *Strongyloides*. El hallazgo de huevos en materia fecal y de parásitos o larvas en las biopsias confirma el diagnóstico.

Varios medicamentos pueden ocasionar infiltración eosinofílica de la mucosa gástrica. Tal es el caso de la azatioprina, el gemfibrozil, el enalapril y la carbamazepina.

Las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis pueden asimismo ocasionar eosinofilia gastrointestinal. Lo mismo puede observarse en las enfermedades inflamatorias intestinales.

El síndrome hipereosinofílico puede también ser una causa de GE. Este raro trastorno se caracteriza por una eosinofilia periférica de magnitud que se prolonga por más de 6 meses y se asocia a daño de distintos órganos.

La EE debe diferenciarse de la ERGE. Dellon y col. identificaron varios signos clínicos, endoscópicos e histológicos que aportan al diagnóstico diferencial. Evaluaron retrospectivamente 377 pacientes con alguna de las dos entidades y observaron que la edad, la presencia de disfagia, de historia de alergia alimentaria, de anillos o arrugas o placas en la endoscopia y la ausencia de hernia hiatal, sumado a un mayor recuento de eosinófilos en la biopsia, eran datos predictores independientes de EE.

### Tratamiento

Los autores señalan que no existen trabajos con un gran número de pacientes, controlados y aleatorizados que hayan evaluado el tratamiento de la GE. La mayor parte de los datos han surgido de series de casos. Se demostró mejoría clínica franca en los pacientes tratados con esteroides, aunque no se verificó una correlación histológica. La duración óptima del tratamiento no está establecida. Habitualmente se utilizan dosis de 1-2 mg/kg/día por 8 semanas con reducción gradual de la dosis. En los pacientes con EE se utilizaron también esteroides tópicos.

En un estudio que incluyó 21 pacientes con EE se administró propionato de fluticasona por vía oral durante 12 meses. En todos ellos desapareció la disfagia en forma persistente hasta 4 meses postratamiento. Sin embargo, en una evaluación a los 3 años se vio que en el 91% de los casos el síntoma había reaparecido.

Otros tratamientos evaluados son los fármacos inmunomoduladores, como los inhibidores de los mastocitos (cromoglicato sódico 200 mg 4 veces por día) y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast). Estos últimos son una alternativa como tratamiento de mantenimiento a largo plazo. La dosis sugerida de montelukast es de 10 a 40 mg/día.

La evaluación de alérgenos puede contribuir a identificar ciertos antígenos que deberían eliminarse de la dieta. En un estudio, la eliminación de alimentos de acuerdo con su sensibilidad resultó en una mejoría clínica y de las biopsias en el 75% de los casos.

Otros estudios evaluaron el efecto de dietas con eliminación empírica de 6 alimentos que resultan alérgicos con

frecuencia (leche, soja, huevos, trigo, nueces y mariscos). El 74% de los pacientes experimentaron una mejoría documentada por biopsia esofágica.

Hoy no existe una recomendación definitiva para el tratamiento de los pacientes con enfermedades digestivas eosinofílicas. Sin embargo, los autores recomiendan iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg/día de corticosteroides por 8 semanas, con una reducción gradual de la dosis. En algunos casos será necesario un tratamiento de mantenimiento con inhibidores de los mastocitos o montelukast. Otra opción es excluir de la dieta los alimentos indicados en la evaluación alérgica.

### Conclusión

Las enfermedades digestivas eosinofílicas son infrecuentes y se caracterizan por la infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal asociada a síntomas, en ausencia de una causa que justifique dicha infiltración. La fisiopatología de estas entidades es poco conocida. Se sugiere un mecanismo de hipersensibilidad en razón de su asociación con otras enfermedades atópicas y por su mejoría con la administración de esteroides.

El diagnóstico definitivo depende de los hallazgos histológicos. El tratamiento recomendado es la administración de corticoides en el período agudo seguido de inhibidores de los mastocitos o montelukast como mantenimiento a largo plazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112060](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112060)

## 4 - Tratamiento Médico de la Colitis Ulcerosa

Rogler G

University Hospital Zurich, Zurich, Suiza

[Medical Management of Ulcerative Colitis]

Digestive Diseases 27:542-549, 2009

*La colitis ulcerosa en una patología inflamatoria crónica del intestino grueso que siempre compromete el recto. El objetivo del tratamiento médico es inducir y mantener la remisión de la enfermedad.*

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino, con una incidencia estimada en Europa de 5 a 25 por cada 100 000 habitantes por año. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser individualizado. El objetivo principal de la terapia es lograr y mantener la remisión. La elección del tratamiento se basa en la gravedad y en los antecedentes de la enfermedad, en la duración de los síntomas, en los tratamientos previos que recibió el paciente y en las manifestaciones clínicas, entre ellas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal. La extensión de la CU –pancolitis, colitis del lado izquierdo, rectosigmoiditis y proctitis– indudablemente es un factor esencial a tener en cuenta en el momento de decidir el tratamiento. Cabe mencionar, añade el experto, que la eficacia de la terapia local a menudo se subestima.

### Tratamiento médico de las exacerbaciones agudas

Las exacerbaciones agudas de la CU (EACU) se caracterizan por la diarrea (ocasionalmente sanguinolenta) y el dolor abdominal. En todos los enfermos con EACU es necesario excluir la infección por *Clostridium difficile* y por citomegalovirus (CMV). Este aspecto es de particular

importancia en los pacientes con inmunosupresión.

La elección del tratamiento para las EACU depende de las manifestaciones clínicas y de algunos parámetros de laboratorio, por ejemplo, recuento de eritrocitos y de glóbulos blancos, velocidad de eritrosedimentación y niveles de la proteína C-reactiva. En general, la colonoscopia no está indicada en los pacientes con EACU.

Los aminosalicilatos (5-ASA) se utilizan en la CU leve a moderada con el objetivo de inducir la remisión; los corticoides se reservan para los pacientes que no responden en forma adecuada y para los enfermos con CU grave. La azatioprina y la 6-mercaptopurina son útiles en los pacientes con CU refractaria.

### Colitis del colon izquierdo, rectosigmoiditis, proctitis

La terapia tópica representa la primera opción de tratamiento para la CU distal leve a moderada. La aplicación rectal de corticoides (en forma de enemas o de espuma) es eficaz; sin embargo, el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA mesalamina) local es superior a los corticoides tópicos. El experto recuerda que en los pacientes con CU, el recto es la región del colon con mayor inflamación. Las espumas y los supositorios con 5-ASA suelen tolerarse mejor que los enemas.

Cuando la enfermedad se extiende hasta el ángulo esplénico del colon es preferible el tratamiento tópico y sistémico con 5-ASA durante al menos 4 semanas. La dosis mínima de 5-ASA para uso tópico es de 1 g por día; las dosis más altas (de hasta 4 g) no parecen asociarse con mayor beneficio. Cuando la terapia tópica con 5-ASA no es eficaz, los esteroides locales representan otra opción. Los pacientes que no responden y los enfermos con EACU grave deberían recibir esteroides por vía sistémica (40 a 60 mg por día) desde el inicio, preferentemente en combinación con 5-ASA por vía local.

### Pancolitis

El tratamiento inicial de las EACU leves a moderadas incluye la utilización de 5-ASA por vía oral en dosis altas (hasta 4 g por día). Los estudios más recientes sugieren que la totalidad de la dosis puede administrarse en una única toma por día con lo cual mejora considerablemente la adhesión a la terapia.

En los pacientes con pancolitis grave o en ausencia de respuesta al tratamiento con 5-ASA están indicados los corticoides por vía oral o intravenosa (60 mg de prednisona o equivalentes por día). Aunque esta modalidad de terapia es beneficiosa a corto plazo, la evolución prolongada suele ser desfavorable; de hecho alrededor de la mitad de los pacientes con una respuesta inicial adecuada requerirá alguna otra forma de tratamiento luego del año. En un amplio estudio, la respuesta sostenida después de un curso de corticoides sólo fue del 49%. Ocasionalmente, un segundo curso induce nuevamente la remisión.

Los esquemas para reducir la dosis de corticoides difieren de un país a otro; sin embargo, el abordaje debe ser individual. Un curso de corticoides por vía intravenosa (durante 10 días) puede ser útil cuando no se logra la remisión. Otras opciones de tratamiento incluyen el infliximab (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 8 y luego, cada 8 semanas), la ciclosporina (4 mg/kg/día por vía intravenosa) y el tacrolimus.

### Tratamiento médico de la colitis aguda grave/ megacolon tóxico

Las exacerbaciones agudas se caracterizan por diarrea sanguinolenta, fiebre superior a los 38.5°C, anemia y pérdida de peso. La radiografía abdominal es útil para excluir la dilatación del colon (megacolon tóxico, diámetro del colon transversal superior a los 5.5 cm). La sigmoidoscopia es útil

para excluir infección por *C. difficile* y por CMV ya que la colitis fulminante y el megacolon tóxico también pueden obedecer a una infección intestinal.

El paciente debe ser internado y tratado por un equipo multidisciplinario. Si es posible debe iniciarse el tratamiento médico con corticoides por vía intravenosa (4 x 100 de hidrocortisona por día). Los enfermos que no responden en la forma esperada en 3 a 5 días pueden ser tratados con ciclosporina por vía intravenosa (2 a 4 mg/kg/día en infusión continua). Diversos estudios revelaron que el infliximab puede ser útil en esta situación.

Cuando el tratamiento con ciclosporina por vía intravenosa es eficaz se pasa a la terapia oral con el objetivo de mantener la remisión; el fármaco se combina con otros agentes inmunosupresores (azatioprina, 2.5 mg/kg/día). La ciclosporina por vía oral no suele inducir remisiones sostenidas; el tacrolimus puede ser útil pero debe ser utilizado en centros especializados. Los esteroides deben evitarse en los pacientes que requieren una cirugía rápida (colectomía) para reducir el riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

La hidratación y la nutrición parenteral son aspectos terapéuticos importantes en todos los enfermos. La azatioprina (2 a 2.5 mg/kg) puede ser de ayuda para mantener la remisión; los sujetos tratados con triple inmunosupresión con azatioprina, ciclosporina y corticoides por vía sistémica deben recibir profilaxis para *P. carinii*.

#### Tratamiento médico de la CU crónica activa

La CU crónica activa se caracteriza por la persistencia de los síntomas (diarrea, evacuaciones sanguinolentas y dolor abdominal) a pesar del tratamiento médico adecuado. El estudio histológico de las muestras obtenidas por colonoscopia es útil para establecer el grado de inflamación y para excluir una causa infecciosa. La posibilidad de la colectomía debe discutirse con el enfermo.

La inmunosupresión con azatioprina más 6-mercaptopurina puede ser útil en estos pacientes; los estudios más recientes sugieren que el infliximab también es eficaz. En ocasiones, es difícil distinguir entre la CU crónica activa y el síndrome de intestino irritable. Aunque los corticoides por vía oral no representan una buena opción en estos casos, en las CU con predominio distal, los corticoides tópicos pueden ser muy útiles por su baja biodisponibilidad sistémica.

El tratamiento combinado con azatioprina más 6-mercaptopurina debe mantenerse durante 3 a 5 años; los estudios en conjunto sugieren que la azatioprina es segura durante el embarazo. Durante el tratamiento con este fármaco se deben realizar controles periódicos del recuento de los leucocitos y del nivel de las transaminasas y de la lipasa. Cuando el recuento de los glóbulos blancos desciende por debajo de los 2 500/mm<sup>3</sup>, el tratamiento con azatioprina debe interrumpirse; una vez que se recupera, la terapia puede iniciarse nuevamente a una dosis inferior (50 mg por día). La pancreatitis habitualmente se presenta en las primeras semanas del tratamiento; en los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino es común observar un aumento leve de la lipasa o de la amilasa, sin importancia clínica.

El infliximab es una alternativa terapéutica muy útil; se considera que es una opción segura y bien tolerada. Antes de comenzar el tratamiento, los enfermos deben realizar una radiografía de tórax y una prueba cutánea con tuberculina. Sin embargo, añade el experto, hay que recordar que el rastreo de la tuberculosis puede mostrar resultados falsos negativos en los pacientes inmunosuprimidos. A pesar de la eficacia y del efecto rápido de este agente, los resultados de

dos estudios importantes sugieren que sólo una minoría de enfermos se mantiene en remisión en ausencia de corticoides.

En ciertos pacientes adultos y pediátricos puede considerarse la utilización del metotrexato, en dosis inicial de 20 a 25 mg por semana por vía oral, intramuscular o subcutánea. La dosis se reduce cuando se logra la remisión. Durante el tratamiento con metotrexato se deben efectuar controles periódicos del hemograma y de las enzimas hepáticas.

#### Mantenimiento de la remisión

La remisión se establece sobre la base de parámetros clínicos: ausencia de diarrea, ausencia de sangre en la materia fecal y ausencia de otros síntomas intestinales y extraintestinales. La administración de 5-ASA por vía oral o rectal (o mejor en forma combinada) representa la terapia de primera línea para mantener la CU en remisión. El cumplimiento del tratamiento es fundamental. La terapia de mantenimiento debe mantenerse al menos 2 años, concluye el experto.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112112](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112112)

## 5 - El Tratamiento Médico de la Enfermedad de Crohn: Algoritmos Terapéuticos 2009

Hanauer S

University of Chicago Medical Center, Chicago, EE.UU.

[*Medical Management of Crohn's Disease: Treatment Algorithms 2009*]

**Digestive Diseases** 27:536-541, 2009

---

*Las pautas de tratamiento de la enfermedad de Crohn establecen actualmente un escalonamiento creciente de los fármacos para inducir la remisión de acuerdo con la gravedad de la afección.*

---

Los objetivos actuales del tratamiento de la enfermedad de Crohn son principalmente clínicos e incluyen la inducción y el mantenimiento de una respuesta/remisión de acuerdo con parámetros clínicos, la prevención de las complicaciones de la enfermedad y de su tratamiento, la mejoría de la calidad de vida y la posibilidad de evitar la cirugía.

Las pautas de tratamiento en uso actualmente están basadas en ensayos clínicos con agentes únicos y en un escalonamiento creciente de los fármacos para inducir la remisión de acuerdo con la gravedad de la afección. Así, los pacientes con enfermedad leve son tratados con aminosalicilatos o budesonida de liberación retardada; aquellos con enfermedad moderada a grave son tratados con corticosteroides convencionales y a los enfermos refractarios a estos últimos se les indican agentes biológicos anti-factor de necrosis tumoral (FNT). La indicación quirúrgica se reserva para aquellos casos en los que los agentes biológicos hayan fracasado.

Además, se puede "ascender" en el escalonamiento terapéutico en los casos en los que no se logre una respuesta con el fármaco utilizado en primera instancia.

Esta estrategia tiene la ventaja de permitir que la mayoría de los pacientes sean tratados con fármacos poco tóxicos y que los corticoides y los agentes biológicos se reserven para aquellos que realmente necesiten una terapéutica más agresiva. Sin embargo, se corre el riesgo de que los pacientes

con enfermedad más grave pierdan tiempo y sufran una reducción en su calidad de vida hasta que finalmente se les indique el tratamiento adecuado.

Hoy la tendencia terapéutica está virando hacia un enfoque más agresivo, con escalonamiento hacia abajo. No obstante, el autor llama la atención sobre el hecho de que la mayoría de los pacientes ni siquiera requieren corticoides para obtener una mejoría. Hasta el momento no se establecieron criterios uniformes para iniciar el tratamiento con escalonamiento decreciente en los pacientes con enfermedad de Crohn.

Las pautas actuales de tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad de acuerdo con su gravedad no toman en cuenta que ésta tiene un curso crónico que requiere, además, un tratamiento de mantenimiento. De hecho, la terapéutica necesaria para inducir la remisión determinará el tratamiento necesario para mantenerla. Por ejemplo, los aminosalicilatos pueden ser eficaces en los pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada para mantener la remisión inducida. En cambio, no son efectivos para mantener la remisión inducida por corticoides. En esa situación, sólo los inmunosupresores o los agentes biológicos anti-FNT permitirán mantener la remisión. Si esta última es lograda con agentes anti-FNT, el tratamiento de mantenimiento dependerá de los fármacos que el paciente haya recibido previamente.

Otro aspecto a tener en cuenta es que todos los tratamientos actuales actúan sobre los mediadores de inflamación y que ninguno tiene impacto sobre la fibrosis. Por este motivo, el tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad tiene más probabilidades de ser efectivo que si se inicia cuando el paciente ya presenta compromiso transmural. Esto es válido tanto para los inmunosupresores como para los agentes biológicos.

Un estudio de pacientes adultos con enfermedad de Crohn crónicamente activa demostró que el agregado de azatioprina al tratamiento de inducción con esteroides permite mantener la remisión durante un año en el 42% de los casos. En los trabajos con agentes biológicos se observó que en los pacientes con enfermedad más prolongada, la respuesta es inferior.

En la actualidad, existen tres agentes biológicos disponibles en los distintos países. El infliximab y el adalimumab son anticuerpos IgG1 que se unen al FNT en la circulación y las membranas celulares e inducen apoptosis. El certolizumab es un fragmento Fab' unido a polietilenglicol para mantener sus propiedades farmacocinéticas.

Los tres fueron evaluados por separado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn crónica activa refractaria a los aminosalicilatos, los corticoides y los inmunosupresores. Aproximadamente el 60% de los sujetos tratados presentaron una reducción significativa de los síntomas y de los signos de la enfermedad que se mantuvo durante 6 a 12 meses, en la medida en que se administraron dosis repetidas.

Más recientemente, tres ensayos clínicos intentaron determinar el impacto de la administración temprana en el curso de la enfermedad de los agentes biológicos y el papel de estos últimos administrados en forma conjunta con los inmunosupresores. En el trabajo de D'Haens y col., pacientes con enfermedad de Crohn de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo fueron seleccionados al azar para recibir un curso de corticoides seguido de reducción gradual o un curso de infliximab. En aquellos individuos que recayeron con la reducción gradual de corticoides se indicó un segundo curso y, ante una nueva recaída, se les administró azatioprina o placebo. En los casos en los que esta última droga no logró

mantener la remisión, se indicaron tratamientos seriados con infliximab y luego azatioprina o placebo para mantener la remisión. Los criterios de valoración del estudio fueron la remisión clínica, la exposición a esteroides y la cicatrización de la mucosa. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la remisión al cabo de un año; sin embargo, los sujetos tratados con infliximab estuvieron menos expuestos a esteroides y tuvieron una mayor tasa de cicatrización mucosa a los 2 años (70% vs. 30%). En ese trabajo se concluyó que los corticoides pueden ser eficaces para inducir la remisión pero que pueden afectar negativamente la cicatrización en el largo plazo.

Los otros dos trabajos analizaron el papel de los inmunosupresores como tratamiento concomitante al infliximab administrado para inducir y mantener la remisión. En el estudio SONIC, los pacientes con enfermedad de Crohn activa fueron aleatorizados para recibir infliximab como monoterapia para la inducción y el mantenimiento; monoterapia con azatioprina o inducción con infliximab y mantenimiento combinado con azatioprina. Fue requisito que los pacientes no hubieran recibido tratamiento inmunosupresor previo. El tratamiento combinado resultó superior a las monoterapias.

El estudio COMMITT incluyó sujetos con enfermedad de Crohn crónica activa a los que se trató inicialmente con corticoides hasta la remisión clínica. Luego, fueron aleatorizados para recibir infliximab como monodroga o infliximab en combinación con metotrexato. Este último esquema no resultó superior a la monodroga para mantener la remisión a un año.

Los resultados de estos estudios permiten concluir que las terapias combinadas de esteroides más infliximab; esteroides más inmunosupresores o infliximab más inmunosupresores son más eficaces que las monoterapias para inducir y mantener la remisión de la enfermedad de Crohn. Queda aún por esclarecer si en el largo plazo, en presencia de una remisión sostenida, alguno de los agentes puede ser retirado, dado que estos tratamientos por tiempo prolongado pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas o de neoplasias.

En opinión del autor, hasta el momento, los tratamientos agresivos con combinación de fármacos serían aplicables sólo a los individuos con enfermedad suficientemente grave como para requerir corticoides. Después de la inducción con estos últimos, se podrá administrar tiopurinas o metotrexato para el mantenimiento. Alternativamente, según el trabajo de D'Haens y col., la inducción podrá efectuarse con infliximab en pacientes que nunca hayan recibido corticoides y administrarse tratamiento de mantenimiento con tiopurinas.

En los enfermos corticodependientes o refractarios a pesar del tratamiento inmunosupresor será necesario administrar un tratamiento de inducción y de mantenimiento con agentes biológicos. En los casos en los que se pierda la respuesta a estos agentes, deberá evaluarse si persiste la inflamación. Si existe una respuesta a la infusión que se pierde antes de recibir la siguiente, se podrá aumentar la dosis o reducir el intervalo entre ellas. Si se detectase inmunogenicidad, se podrá rotar a otro anti-FNT.

En la medida en que más tratamientos estén disponibles para la enfermedad de Crohn, los objetivos irán cambiando. Así como actualmente el objetivo principal es clínico, en el futuro será lograr la desaparición de la inflamación, la cicatrización de la mucosa y la prevención del daño estructural.

## 6 - Detección del Cáncer Colorrectal

Chen J, Lin H

Buddhist Tzu-Chi General Hospital Taipei Branch, Taipei, Taiwán

[Colorectal Cancer Screening]

Tzu Chi Medical Journal 21(3):190-196, Sep 2009

*El cáncer colorrectal es una enfermedad frecuente que puede evitarse mediante la detección y remoción de las lesiones predisponentes, los adenomas, por medio de diversos métodos.*

La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) a lo largo de la vida de una persona con riesgo promedio es de 5%. Esta forma de cáncer ocupa el tercer lugar en la lista de los más prevalentes, es la segunda causa de muerte por cáncer en los EE.UU. y provoca el 9% de la mortalidad global por neoplasias malignas. La incidencia está en descenso en los EE.UU., se presume que debido a la mayor frecuencia de los estudios de detección. En 2006, la tasa de realización de esos estudios alcanzó el 60.8% en ese país, que aún no es un porcentaje satisfactorio. Por otro lado, en Taiwán, seguramente por la occidentalización del estilo de vida, la incidencia del CCR está en aumento; fue la tercera causa de muerte por cáncer en 2008, y solo hace pocos años se estableció la rutina de detección de sangre oculta en materia fecal (SOMF) a partir de los 50 años.

Diversos datos respaldan el concepto de que el CCR puede prevenirse. En primer lugar, es raro en menores de 40 años y alrededor del 90% de los casos se diagnostican en mayores de 50; su incidencia alcanza 3.7/1 000/año hacia los 80 años. En segundo lugar, la mayoría de los CCR se originan en un adenoma; se propone que la secuencia temporal es un pequeño adenoma que se transforma en uno grande, luego aparece displasia y finalmente se produce su transformación maligna. Tercero, la progresión de mucosa normal a adenoma puede demorar más de 10 años, y de adenoma a cáncer entre 3 y 20 años; es por esto que la remoción de los adenomas antes de su transformación maligna puede evitar el CCR.

Un trabajo en el que se seleccionaron 1 418 personas a las que se les removieron adenomas presentaron a los 6 años una incidencia de CCR 88% a 90% menor que la de aquellos en quienes no se removieron, y 76% menor que la de la población general.

### **Recomendaciones para la detección según el grado de riesgo**

En todo paciente con síntomas sospechosos de CCR debe indicarse la realización de una colonoscopia. En los pacientes asintomáticos, la recomendación depende de la edad y el grado de riesgo.

El grado de riesgo se determina a partir de los antecedentes personales y familiares de CCR y adenomas, a partir de los 20 años y cada 5 años. Las personas con alto riesgo son aquellas con antecedentes de CCR tratado anteriormente, cuyo riesgo aumenta hasta 3 veces respecto de la población general; aquellas con adenomas colorrectales removidos previamente, que deben ser seguidas mediante colonoscopia (más adelante se especificará la frecuencia), y aquellas con pancolitis ulcerosa de más de 8 a 10 años de evolución, que deberían someterse a una colonoscopia anual con toma de biopsias segmentarias.

Los miembros de familias con el síndrome de poliposis crónica familiar presentan cientos a miles de pólipos a lo largo del colon a partir de la adolescencia. Todos los integrantes deben recibir asesoramiento genético y, de ser posible, realizarse análisis genéticos. Debe indicarse una sigmoidoscopia o colonoscopia de control antes de los 20 años de edad; en caso de confirmarse la presencia del gen de la poliposis adenomatosa colónica debe indicarse una colectomía total, ya que casi el 100% de sus portadores contraerá CCR antes de los 50 años. El síndrome del cáncer de colon hereditario sin poliposis se caracteriza por la presencia de cáncer de colon proximal (y en otras localizaciones como endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, riñón, tracto biliar y cerebro) en miembros relativamente jóvenes de la familia. Debe sospecharse si más de un familiar presentó cáncer de colon hereditario sin poliposis o un cáncer relacionado con este síndrome a edad temprana (entre los 30 y los 40 años). Se sugiere asesoramiento genético y la realización de pruebas para genes reparadores del ADN; la colonoscopia debe realizarse a partir de los 30 o 40 años de edad.

El riesgo de CCR aumenta en presencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales. Si un familiar de primer grado es diagnosticado con CCR antes de los 60 años, o dos o más presentan CCR o adenomas a cualquier edad, debe indicarse una colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes de la menor edad de diagnóstico del familiar, lo que ocurra primero. Aquellos con un familiar de primer grado con CCR o adenomas diagnosticados luego de los 60 años, o dos o más de segundo grado con CCR, deben realizarse los estudios de detección de la misma manera que las personas de riesgo habitual, pero comenzando a los 40 años.

### **Métodos de detección**

Entre los estudios recomendados para la detección del CCR figuran la prueba de SOMF basada en el método del guayaco (SOMFg) o en técnicas inmunológicas (SOMFi), detección de ADN en materia fecal, sigmoidoscopia flexible, colon por enema de doble contraste (CEDC) y tomografía computarizada (TC) de colon. Ningún método es superior a otro. El ministerio de Salud de Taiwán recomienda la realización anual de SOMFi y, en caso de resultar positiva, colonoscopia, para las personas de 50 años o más.

La prueba de SOMFg se basa en la reacción de la peroxidasa del grupo hemo por el cual el guayaco toma una coloración azulada. Puede alterarse por la presencia de ciertos compuestos alimentarios; los pacientes deben hacer una dieta rica en fibras los 2 días previos, sin carnes rojas, vitamina C ni drogas que irriten el estómago, cosa que no todos cumplen. Se requieren 3 muestras de materia fecal. Se demostró que el control bienal con SOMFg puede reducir la mortalidad por CCR en hasta un 30% luego de 13 años. Este método no detectaría la mayoría de los adenomas ya que sangran esporádicamente, salvo los grandes. También puede haber muchos falsos positivos, lo que lleva a la realización de varias colonoscopias innecesarias. La prueba de SOMFi anual está reemplazando paulatinamente la de SOMFg.

La prueba de SOMFi se basa en la detección inmunológica de la hemoglobina humana en la materia fecal y no identifica sangrados del tracto digestivo superior o la peroxidasa de los alimentos. Se requiere sólo una muestra de materia fecal y no es necesaria una dieta especial. Resulta más costosa que la de SOMFg, pero su sensibilidad y especificidad para CCR y adenomas es mayor. La nueva prueba cuantitativa de SOMFi es aun más efectiva, con sensibilidad y especificidad para el CCR de 94% y 87%, respectivamente, y para adenomas, de 67% y 91%, en igual orden. Esta es la indicada por el Ministerio de Salud de Taiwán en la población general.

Para el CEDC debe realizarse una preparación intestinal para visualizar todo el colon y es una prueba relativamente segura. Puede detectar la mayoría de los CCR (aunque pasa por alto hasta un 20%) y alrededor de la mitad de los pólipos grandes (> 1 cm). Cualquier anomalía debe confirmarse con una colonoscopia. Su uso está disminuyendo y la cantidad de radiación utilizada es motivo de preocupación. Puede resultar útil en áreas donde el acceso a la colonoscopia sea limitado.

La sigmoidoscopia se hace con un endoscopio flexible de 60 cm de largo, ya que la mayoría de los CCR se ubican en los últimos 60 cm del colon. La preparación requerida es mínima y puede hacerse en cualquier momento de forma ambulatoria. Si no se logra progresar al menos 40 cm, el estudio se considera inadecuado. La complicación más grave es la perforación, con una frecuencia aproximada de 0.88/1 000 procedimientos. La sigmoidoscopia parece reducir la mortalidad por CCR en casi un tercio. Sus hallazgos positivos deben confirmarse con colonoscopia.

La colonoscopia ofrece una visión directa de la mucosa, la posibilidad de realizar la biopsia y de remover la mayor parte de los adenomas en el mismo procedimiento. La remoción de los pólipos puede evitar el CCR, aunque no hay estudios que demuestren una reducción de la mortalidad por CCR en relación con el uso de la colonoscopia. La tasa de perforación o hemorragia es de 1/1 000 procedimientos. Se necesita una preparación estricta, incómoda para la mayoría de la gente, puede requerir sedación, y el paciente debe concurrir acompañado. La sensibilidad depende del operador. Si el tiempo de observación al retirar el endoscopio es de al menos 6 minutos, las tasas de detección son elevadas.

La TC de colon (antes "colonoscopia virtual") requiere una preparación intestinal similar a la de la colonoscopia. Su sensibilidad y especificidad para CCR y adenomas está en aumento. Ante un hallazgo positivo debe realizarse una colonoscopia. Pueden aparecer lesiones extracolónicas que generen una ansiedad innecesaria, y pueden pasarse por alto adenomas planos o deprimidos.

Algunos CCR se originan en lesiones planas o no polipoideas difíciles de distinguir aun en la colonoscopia, por lo que se requiere una observación meticulosa y eventuales tinciones especiales. Los adenomas no polipoideos tienen más tendencia a presentar displasia o cáncer que los pólipos de igual tamaño, y pueden constituir un tercio de todos los adenomas. La colonoscopia todavía es el método de elección para detectar CCR.

### Colonoscopia de seguimiento

Los pólipos hallados deben ser completamente removidos. Si se confirma displasia grave o carcinoma *in situ*, los márgenes de resección deben estar libres. Ante la menor duda debe repetirse la colonoscopia y evaluar la presencia de lesiones remanentes. Si la sección maligna está escasamente diferenciada, hay invasión linfática o vascular o los márgenes de resección no están libres, debe hacerse una TC o tomografía con emisión de positrones y considerarse la opción quirúrgica.

La frecuencia de las colonoscopias luego de la remoción completa de pólipos depende de la cantidad y de su naturaleza. En resumen, los pólipos pueden clasificarse como hiperplásicos o adenomatosos. Los primeros tienen un bajo riesgo de transformación maligna, salvo en la poliposis familiar. Alrededor de dos tercios de los pólipos son adenomatosos, y se hallan hasta en el 25% de las personas de 50 años, y hasta en el 50% de los mayores de 70; el riesgo de CCR aumenta en función de su cantidad, tamaño y agresividad histológica. Los adenomas más grandes tienen mayor tendencia a la displasia y a contener una porción vellosa; esta última es más propensa a la transformación maligna, así como los altos grados de displasia.

La frecuencia de seguimiento con colonoscopia es como sigue: si se removieron 1 a 2 adenomas tubulares < 1 cm se repite a los 5 años; si se removieron 3 a 10 adenomas avanzados de  $\geq 1$  cm, con alto grado de displasia o secciones vellosas, antes de los 3 años; si se removieron > 10 adenomas tubulares, entre 1 y 3 años después o menos si se confirma cáncer de colon hereditario sin poliposis; ante pólipos hiperplásicos, la colonoscopia se repite a los 10 años.

La efectividad de la colonoscopia para evitar el CCR depende de la detección y remoción de los adenomas, que depende a su vez de una preparación intestinal adecuada y una revisión cuidadosa de la mucosa.

El término "cáncer del intervalo" se refiere al que aparece dentro de los 5 años de una colonoscopia negativa y comprende alrededor del 5% de los CCR. Las mayores tasas de detección son logradas cuando el tiempo para el retiro del endoscopio es más prolongado.

### Sinopsis

El CCR es una entidad evitable dada su lenta evolución y transformación maligna a partir del adenoma, generalmente luego de los 50 años, edad a partir de la cual se recomiendan los estudios de detección en las personas con riesgo promedio. Los que tienen riesgo alto deben empezar antes. La colonoscopia es el *gold standard* para la detección de CCR, siempre que se realice correctamente. Si se detectaron adenomas, debe realizarse el seguimiento de acuerdo con las pautas antes mencionadas. Debe recordarse que estas recomendaciones corresponden a personas asintomáticas; en casos de haber síntomas, debe realizarse la colonoscopia sin demora.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112119](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112119)

## 7 - Gastroparesia Grave: Tratamiento Médico o Estimulación Eléctrica Gástrica

Reddymasu S, Sarosiek I, McCallum R

University of Kansas Medical Center, Kansas, EE.UU.

[Severe Gastroparesis: Medical Therapy or Gastric Electrical Stimulation]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 8(2):117-124, Feb 2010

*La gastroparesia diabética se caracteriza por episodios recurrentes posprandiales de náuseas, vómitos, dolor epigástrico, saciedad temprana y distensión, en ausencia de obstrucción del tracto de salida gástrico y del intestino delgado proximal.*

Una mujer de 33 años fue derivada para su estudio por un cuadro de náuseas y vómitos de 8 meses de evolución. Tenía diagnóstico de diabetes tipo 1 complicada con retinopatía y neuropatía periférica. Su control de glucemia era subóptimo. Sus síntomas se producían alrededor de 30 minutos luego de las comidas y consistían en náuseas, plenitud epigástrica, distensión y dolor. Además refería vómitos 2 a 3 veces por semana que habían motivado 12 consultas al departamento de emergencias y 4 internaciones en el año anterior. Había perdido 9 kg en ese lapso. Estaba incapacitada para trabajar y atender a su familia. Su índice de masa corporal era de 20 kg/m<sup>2</sup> y al examen presentaba aumento de la tensión a nivel de epigastrio.

No se encontraron alteraciones en los estudios solicitados: ecografía abdominal, tránsito de intestino delgado y endoscopia del tracto gastrointestinal superior. La serología para enfermedad celíaca y *Helicobacter pylori* fue negativa. El estudio por gammagrafía de 90 minutos de duración para medir el vaciamiento gástrico había demostrado gastroparesia (tiempo medio 180 minutos; valor normal < 100 minutos).

Se le indicaron pautas dietarias, metoclopramida 10 mg 4 veces al día por vía oral y prometazina 25 mg cada 4 horas por vía oral y un control metabólico estricto. Tuvo una buena respuesta inicial con recidiva sintomática a los pocos meses.

## El problema

### Presentación clínica

La gastroparesia diabética es considerada como la fase terminal de la afección neuromuscular y sensorial a nivel gástrico producida por la diabetes. Clínicamente se caracteriza por episodios recurrentes posprandiales de náuseas, vómitos, dolor epigástrico, saciedad temprana y distensión, en ausencia de obstrucción del tracto de salida gástrico y del intestino delgado proximal.

Ocasionalmente, como consecuencia de los vómitos, los pacientes presentan deshidratación, cetoacidosis o desgarros de Mallory-Weiss. Otras situaciones que retrasan el vaciamiento gástrico son idiopáticas (pueden seguir a infecciones virales) o la lesión quirúrgica del nervio vago. Con menor frecuencia, ocurre lo mismo a causa de enfermedades del colágeno con componente vascular, alteraciones neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, pseudoobstrucción intestinal, ciertos medicamentos, enfermedades endocrinas y puede también ser la manifestación de un síndrome paraneoplásico.

Las características que hacen sospechar el diagnóstico de gastroparesia incluyen: la cronicidad de los síntomas, a diferencia de lo que ocurre en las gastroenteritis virales agudas o en el síndrome de vómitos cíclicos en el que los pacientes tienen intervalos libres de síntomas; el momento de aparición de los síntomas: las náuseas se presentan inmediatamente después de comer, mientras que los vómitos aparecen tardíamente; la ausencia de obstrucción demostrable por estudios endoscópicos o radiológicos, y la imposibilidad de explicar los síntomas por estudios de imágenes minuciosos como la angiografía por resonancia magnética para excluir el síndrome del ligamento arcuato medio.

La dispepsia funcional debe considerarse como un diagnóstico diferencial, aunque en ella son infrecuentes los vómitos que condicionen deshidratación y las internaciones por los síntomas. En los pacientes diabéticos cabe también descartar la enfermedad celíaca.

### Fisiopatología

La función gástrica normal está regulada por una interacción compleja de las propiedades neurohormonales, mioeléctricas y contráctiles del estómago.

La contractilidad gástrica está regulada por ondas lentas que se originan en las células intersticiales de Cajal. Estas se encuentran distribuidas entre las células musculares lisas de la pared gástrica. La actividad eléctrica generada por aquellas se inicia en la unión corporofúndica a razón de 3 ciclos por minuto y se propaga en forma circunferencial hacia el píloro.

La estimulación del estómago por la ingesta lleva a la despolarización de las células musculares lisas, lo que genera potenciales de acción que resultan en la contractilidad del estómago. Esto determina el vaciamiento de nutrientes hacia el duodeno.

La función contráctil gástrica está modulada por péptidos intestinales como la motilina, la grelina, la colecistocinina y

también por el nervio vago. Cualquier proceso que altere la contractilidad gástrica normal resulta en gastroparesia. En los individuos diabéticos, la gastroparesia es consecuencia de la neuropatía autonómica. El compromiso del nervio vago determina una reducción de la frecuencia de las contracciones antrales, la disminución del tono gástrico, la falta de coordinación antroduodenal, la hipomotilidad antral y el espasmo del píloro, con el consiguiente retraso del vaciamiento gástrico.

La alteración de la secreción posprandial de hormonas gastrointestinales podría, asimismo, tener un papel patogénico. La hiperglucemia lleva también a un retraso del vaciamiento gástrico y ocasiona disritmias gástricas que producen síntomas dispépticos en las personas diabéticas.

## Estrategias terapéuticas

### Diagnóstico y determinación de la gravedad

Con el fin de confirmar el retraso del vaciamiento gástrico, la gammagrafía es el estudio de elección. El método recomendado requiere mediciones repetidas durante 4 horas tras la ingesta de una comida hipograsa radiomarcada. La retención de más del 10% del material ingerido después de 4 horas es diagnóstico de gastroparesia.

Los autores advierten que los pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados por gastroparesia sobre la base de estudios de vaciamiento gástrico de sólo 90 minutos con ingestas de composición variable. Señalan, además, que tanto los fármacos procinéticos como los inhibidores de la bomba de protones deberían ser suspendidos 72 horas antes del estudio para evitar falsos resultados. El nivel de glucosa en sangre antes de la prueba y durante su realización debería ser inferior a 250 mg/dl para evitar el efecto de la hiperglucemia sobre la motilidad gástrica.

A los efectos de establecer la gravedad de la gastroparesia, Revicki y col. propusieron el uso del cuestionario *Gastroparesis Cardinal Symptom Index*, que considera la plenitud posprandial, la saciedad temprana, las náuseas, los vómitos y la distensión. Además, se utilizan índices para la medición de calidad de vida en base a un cuestionario de 36 preguntas.

### Tratamiento médico

Los autores recomiendan interrogar sobre los medicamentos que recibe el paciente para otras enfermedades coexistentes dado que algunos pueden enlentecer el vaciamiento gástrico, tal es el caso de los analgésicos narcóticos.

Es recomendable que estos enfermos consuman comidas de poco volumen con mayor frecuencia, que eviten las dietas con alto contenido en fibras y que reciban suplementos nutricionales líquidos. Los niveles de glucemia deberían mantenerse por debajo de los 180 mg/dl.

A aquellos que no respondan a las indicaciones dietarias antedichas, se les administrará metoclopramida 10 a 20 mg, 30 minutos antes de las comidas y antes de acostarse. De no obtenerse la respuesta esperada o de presentarse efectos adversos con dicho fármaco, se podrá rotar a domperidona desde 20 hasta 30 mg, 4 veces/día durante por lo menos 2 meses.

Se podrá optar por la metoclopramida subcutánea 10 mg 4 veces/día y escopolamina en parches transdérmicos (1.5 mg cada 72 horas) para una mejor biodisponibilidad en los casos con vómitos frecuentes y absorción dudosa. Los antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina o desipramina) son otra opción a considerar.

En los pacientes internados o ante la urgencia pueden utilizarse los antagonistas de los receptores de la serotonina como el ondansetrón.

En los casos en los que se presenten efectos adversos con la metoclopramida y en los que no puedan afrontar el costo de la domperidona, deberá considerarse la eritromicina en dosis de 1.5 a 3 mg/kg por vía IV cada 6 horas en los pacientes internados o de 125 mg 3 veces por día en solución por vía oral para los ambulatorios. Debe tenerse en cuenta que puede aparecer tolerancia a este fármaco, en cuyo caso deberá suspenderse en forma transitoria. Su combinación con domperidona ofrece mejores resultados. En aquellos pacientes en los que predomine la distensión y el meteorismo, debería descartarse el sobrecrecimiento bacteriano.

Los autores, quienes se desempeñan en un centro de referencia para el tratamiento de la gastroparesia de la Universidad de Kansas, aseguran que entre el 80% y el 90% de los enfermos que les son derivados responden al tratamiento médico expuesto y logran una calidad de vida aceptable. Sin embargo, existe una cantidad de casos con gastroparesia diabética, idiopática o posquirúrgica en los que ese tratamiento no da resultados. En ellos cabe considerar la posibilidad de la estimulación eléctrica gástrica (EEG).

### **Estimulación eléctrica gástrica**

La utilidad de la EEG como una posibilidad terapéutica en los pacientes con gastroparesia surgió a partir de trabajos experimentales en animales y en seres humanos. En ellos se observó que la estimulación eléctrica a frecuencias mayores que las ondas lentas gástricas con pulsos de corta duración podía inducir contracciones gástricas en los perros y mejorar el vaciamiento del estómago en los seres humanos.

Otro tipo de EEG de alta energía y baja frecuencia con pulsos de mayor duración es el denominado marcapasos gástrico. Este dispositivo induce contracciones gástricas y acelera el vaciamiento. Se activa a través de un generador externo.

Hasta el momento, sólo un trabajo a doble ciego evaluó su eficacia en pacientes con gastroparesia. Treinta y tres individuos (17 diabéticos y 16 con gastroparesia idiopática) permanecieron durante un mes con el dispositivo encendido o apagado en forma ciega y luego se entrecruzaron para finalmente continuar durante 11 meses con el marcapasos encendido. Durante el primer mes, el dispositivo logró una significativa reducción de la frecuencia de los vómitos. En los 11 meses siguientes, el 80% de los casos refirió una mejoría superior al 50% de la calidad de vida. Actualmente, en los EE.UU. existen cuatro mil dispositivos colocados. En los trabajos abiertos que evaluaron la eficacia de los marcapasos a largo plazo se observó una mejoría sostenida de los síntomas por varios años.

El dispositivo de EEG actualmente disponible consiste en un par de electrodos que se suturan a la capa muscular de la curvatura mayor gástrica, a 8.5 a 9.5 cm del píloro, y se conectan a un generador de pulsos que se implanta en un bolsillo subcutáneo de la pared abdominal en el cuadrante superior derecho.

El generador se programa y activa externamente y la expectativa de vida de la batería es de 8 a 10 años. Puede ser implantado por vía laparoscópica o por laparotomía. Esta última es la de elección ya que permite, además, realizar una yeyunostomía.

Los mecanismos de acción propuestos de la EEG son los siguientes: la activación de los mecanismos centrales que controlan las náuseas y los vómitos; la relajación del *fundus*, lo que incrementa la acomodación gástrica y permite una menor sensibilidad a la distensión; el aumento de la amplitud de las ondas gástricas posprandiales, y el aumento de la función vagal. La mejoría del vaciamiento gástrico, en cambio, no pudo ser demostrada.

La respuesta esperada con la colocación del dispositivo es la disminución de las náuseas y los vómitos, la mejoría de la calidad de vida y la eliminación de la nutrición enteral y parenteral entre los 3 y los 6 meses después de la cirugía.

Se define como sin respuesta a aquellos individuos que experimentan una mejoría de sus síntomas inferior al 25%. En la experiencia de los autores, un 21% de los pacientes con gastroparesia diabética, un 16% de los que tienen gastroparesia posquirúrgica y un 35% de aquellos con gastroparesia idiopática no responden al tratamiento al ser evaluados al año de la colocación.

Son factores predictores de un resultado subóptimo: la gastroparesia idiopática, el uso crónico de analgésicos narcóticos, la historia de migrañas, las disritmias gástricas (taquigastria) y el diagnóstico errado de gastroparesia en pacientes con el síndrome de vómitos cíclicos, anorexia nerviosa o rumiación.

Algunas de las complicaciones relacionadas con la colocación del dispositivo de EEG incluyen la infección del bolsillo donde se coloca, la erosión de la pared abdominal por el generador y la migración de los electrodos hacia el interior de la luz gástrica.

### **Sinopsis**

Existe sólo un estudio que comparó la eficacia de la EEG con el tratamiento médico intensivo, que incluyó 18 pacientes y cuyos resultados favorecieron el uso del dispositivo. Sin embargo, los autores de este trabajo recomiendan comenzar el abordaje de los enfermos con gastroparesia diabética con tratamiento médico. Este será efectivo en la mayor parte de ellos. Si después de 3 a 6 meses de aplicar dicho tratamiento no hubiera respuesta, cabe considerar la utilización de la EEG.

### **Áreas de incertidumbre**

No existe una metodología diagnóstica uniforme para el diagnóstico de los trastornos del vaciamiento gástrico. Tampoco se conocen los datos de prevalencia, morbilidad y mortalidad asociados a la gastroparesia diabética. Por otra parte, no se sabe si la EEG podría resultar útil en pacientes con náuseas y vómitos refractarios en presencia de vaciamiento gástrico normal. Además, no se ha establecido si los marcapasos gástricos podrían revertir las disritmias.

### **Recomendaciones para el caso clínico presentado**

El estudio de vaciamiento gástrico efectuado a la paciente presentada demostró un 33% de retención. Se sustituyó la metoclopramida por domperidona, se le indicó un parche transdérmico de 1.5 mg de escopolamina cada 3 días y 20 mg/día de nortriptilina. La paciente mejoró en los primeros 4 meses y volvió a empeorar 2 meses después.

Se le colocó un dispositivo de EEG y presentó una mejoría del 75% a los 6 meses de seguimiento aunque su vaciamiento gástrico continuó alterado. Al año, mantenía la mejoría referida y pudo suspender la medicación, aunque se le recomendó continuar con la domperidona en vista de la alteración sostenida del vaciamiento gástrico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112107](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112107)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 8 - La Histopatología de la Metaplasia Intestinal Gástrica: Consecuencias Clínicas

Correa P, Piazuolo M, Wilson K

Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, EE.UU.

[Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications]

**American Journal of Gastroenterology** 105(3):493-498, Mar 2010

*El hallazgo de metaplasia intestinal incompleta debería evaluarse tomando en cuenta la extensión de la lesión en un mapeo topográfico del estómago para descartar áreas con displasia o carcinoma temprano.*

La metaplasia intestinal (MI) de la mucosa gástrica es una lesión preneoplásica relativamente frecuente. La mención del hallazgo de MI en el informe histopatológico de una biopsia gástrica suele generar dudas en el gastroenterólogo relativas a cuál será el enfoque adecuado del problema.

Los autores señalan que aunque el riesgo de cáncer gástrico en un paciente con MI está incrementado, dicho riesgo es extremadamente bajo si se lo compara con el riesgo de aparición de un adenocarcinoma en un paciente con esófago de Barrett.

Las diferencias en la incidencia regional de cáncer gástrico (alta en Asia y en América latina, y baja en EE.UU. y países de Occidente) no justifican un programa global de vigilancia.

En este trabajo, los autores se propusieron encontrar el modo de identificar subgrupos de pacientes con MI en los que el riesgo de cáncer gástrico se encuentre incrementado y delinear un algoritmo para el enfoque de la MI, teniendo en cuenta la ausencia de pautas universalmente aceptadas.

### Metaplasia intestinal del cardias gástrico

La mucosa cardial se encuentra inmediatamente distal a la unión escamocolumnar (línea Z) y proximal a la mucosa oxíntica. Consiste en un epitelio columnar superficial y glándulas mucosas similares a las del antro. El hallazgo de MI en la mucosa cardial cobra especial importancia en Occidente, donde se registra una incidencia creciente de adenocarcinoma del cardias y esófago distal.

Se encontró una relación causal entre el reflujo gastroesofágico y el adenocarcinoma de esófago. Los factores de riesgo para el adenocarcinoma del cardias están menos definidos. Se lo vincula con la infección por *Helicobacter pylori* y también con el reflujo.

La MI del cardias y el esófago de Barrett difieren en cuanto a su riesgo de transformación maligna por lo que es importante su distinción en las biopsias de la unión gastroesofágica.

La presencia de epitelio escamoso superficial, de conductos glandulares esofágicos y de glándulas híbridas son características del esófago de Barrett. Los hallazgos de MI incompleta y de epitelio estratificado también favorecen dicho diagnóstico. Sin embargo, en algunos casos, las características histológicas de la MI del cardias y del esófago de Barrett son idénticas y sólo la indicación del sitio donde la biopsia fue tomada durante la endoscopia puede definir la diferenciación.

### Metaplasia intestinal distal (no cardial)

Aunque la incidencia del cáncer gástrico distal disminuyó notablemente en Occidente, esta neoplasia es aún la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

La *International Agency for Research on Cancer* considera la

infección por *H. pylori* como un carcinógeno tipo I y como la causa principal del cáncer gástrico. La infección induce un proceso inflamatorio crónico en la mucosa gástrica que evoluciona con el tiempo a la aparición de atrofia y de MI. Esta última es un hallazgo frecuente en las biopsias del estómago distal, especialmente en las poblaciones con mayor riesgo de cáncer gástrico, como las de Asia Central, Europa del Este y América andina. En EE.UU., la mayor parte de la población tiene un riesgo bajo de padecer cáncer gástrico, sin embargo, habitan allí grupos étnicos con mayor riesgo como los afroamericanos, los americanos nativos y los inmigrantes provenientes de Asia y de América latina.

El modelo aceptado para la aparición de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal sería resultado de la sucesión secuencial de los siguientes pasos: gastritis no atrófica, gastritis atrófica multifocal, MI, displasia. Es decir que la MI representa una etapa de un proceso prolongado.

Los factores de riesgo identificados para la aparición de MI incluyen la infección por *H. pylori*, el alto consumo de sal, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el reflujo biliar crónico.

Los focos de MI aparecen inicialmente en la región de la *incisura angularis*. En la medida en que avanza el proceso, los focos se agrandan, coalescen y se extienden hacia el cuerpo y el antro. En las áreas de MI pueden aparecer focos de displasia que son en general pequeños y, por lo tanto, difíciles de localizar por error de muestreo.

El tiempo de progresión de las etapas preneoplásicas está determinado por la virulencia de la cepa infectante de *H. pylori* y por factores ambientales y genéticos del huésped.

### Histopatología y nomenclatura

La MI se reconoce fácilmente en los preparados histológicos con tinción de hematoxilina y eosina.

Matsukura y col. clasificaron la MI según la presencia de enzimas digestivas del intestino delgado. En la MI completa se expresan la mayoría o todas ellas, y en la incompleta, dichas enzimas se expresan parcialmente o están ausentes.

La discriminación entre MI completa e incompleta difundida entre los patólogos y los clínicos se basa en las características histológicas de las biopsias. La MI completa es aquella en la que el epitelio remeda al del intestino delgado, con enterocitos eosinófilos con un ribete en cepillo bien definido y las células caliciformes características; pueden hallarse también células de Paneth. En cambio, la MI incompleta se parece al epitelio colónico, con múltiples gotas de mucina de distinto tamaño en el citoplasma y sin ribete en cepillo.

En los trabajos de investigación esta clasificación se complementa con el análisis de los tipos de mucina que se expresan. Desde el punto de vista histoquímico, las mucinas gástricas tienen un pH neutro y toman el color violeta con la tinción de PAS. En la MI, las mucinas gástricas son remplazadas por mucinas ácidas que viran al azul con la tinción de azul de Alcian.

Las mucinas ácidas pueden ser sialomucinas o sulfomucinas. Según la clasificación de Filipe y col., la MI de tipo I (completa) expresa sólo sialomucinas y la de tipo III (incompleta), sulfomucinas. La MI tipo II es un híbrido que expresa una mezcla de mucinas intestinales y gástricas.

En el proceso de aparición de la metaplasia, las mucinas gástricas neutras disminuirán en forma gradual en la medida en que aparecerán las sialomucinas. En estadios más avanzados, aparecerán las sulfomucinas, que pueden llegar a ser las predominantes.

### Consecuencias clínicas

#### Vigilancia del cáncer: Mapeo topográfico

En los sujetos con alto riesgo de cáncer gástrico habría que

efectuar durante la endoscopia un mapeo con biopsias del antro, el cuerpo, la *incisura angularis* y de cualquier lesión que se observe. La distinción más importante a efectuar es entre la MI completa y la incompleta, para lo cual sólo se necesita la tinción con hematoxilina y eosina.

Varios estudios demostraron una relación significativa entre la MI incompleta y la aparición del cáncer gástrico. El hallazgo de MI completa podría hacer innecesario el monitoreo endoscópico por tiempo prolongado. Sin embargo, el juicio clínico debe guiar el enfoque para cada caso en particular.

En una revisión sobre la conducta a adoptar frente a los pacientes con MI, se llegó a la conclusión de que en la mayoría de los casos de EE.UU., el riesgo de progresión a cáncer es muy bajo y, por lo tanto, la vigilancia no estaría indicada. Del mismo modo, la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* tampoco la recomienda; sin embargo, considera que la vigilancia endoscópica está indicada con el mapeo topográfico de todo el estómago en los sujetos con riesgo aumentado en razón de su origen étnico, sus antecedentes familiares o el haber inmigrado desde áreas geográficas con alto riesgo.

Los autores hacen notar que las recomendaciones mencionadas no han tenido en cuenta el tipo histológico ni la extensión de la MI. Ambos factores son de importancia para determinar el riesgo. En su opinión, los sujetos con MI incompleta o extensa deberían ser incluidos en un programa de vigilancia.

#### Vigilancia del cáncer: pepsinógenos

La determinación sérica del nivel de pepsinógenos es un indicador de la extensión de la MI y de la atrofia. El pepsinógeno I es secretado por las células principales de las glándulas del cuerpo y el fundus gástrico y el pepsinógeno II es producido por esas mismas células pero también por las células de las glándulas pilóricas y las de Brunner. El nivel de pepsinógeno sérico refleja el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica. Una reducción de ese nivel refleja una atrofia importante de la mucosa corporal.

En estudios japoneses se habla de atrofia gástrica cuando el nivel de pepsinógeno I es menor de 70 µg/l y el cociente pepsinógeno I/pepsinógeno II es menor de 3. Estos criterios tuvieron una sensibilidad de 70.5% y una especificidad de 97%. Los niveles de pepsinógeno son útiles para la pesquisa de cáncer gástrico en las poblaciones de alto riesgo.

En algunos pacientes con esa neoplasia, sin embargo, el nivel de pepsinógeno puede permanecer normal si la MI y la atrofia afectan la mucosa antral.

#### Enfoque de la displasia

El término displasia es equivalente al de neoplasia no invasiva o adenoma. Los pacientes con displasia de alto grado (carcinoma *in situ*) confirmado por al menos dos patólogos especializados, deberían ser sometidos a tratamiento quirúrgico o endoscópico dada la alta probabilidad de coexistencia de un carcinoma invasor.

En aquellos casos con displasia de bajo grado, algunos autores recomiendan un seguimiento endoscópico anual con toma de biopsias. Otros proponen una endoscopia con mapeo topográfico cada 3 meses durante 1 año; la vigilancia podrá interrumpirse cuando en dos estudios consecutivos se hallen resultados negativos.

#### Prevención del cáncer

La estrategia para prevenir el cáncer gástrico implica la identificación de los individuos de alto riesgo para ofrecerles

un plan de vigilancia adecuado. Dado que la MI, una lesión preneoplásica, puede ser la consecuencia de la infección por *H. pylori*, es aconsejable erradicar la bacteria en los pacientes infectados. Existen pruebas de que la eliminación de la infección reduce el proceso preneoplásico.

En un estudio reciente efectuado en Taiwán con un importante número de pacientes, se observó que la erradicación de *H. pylori* durante el primer año de detectada una úlcera péptica resultó en una reducción significativa del riesgo de aparición de cáncer gástrico cuando se lo comparó con una erradicación más tardía.

Existen controversias en cuanto al beneficio que ofrece la erradicación de la bacteria para prevenir el cáncer una vez que la MI ya está instalada. Es necesario tener en cuenta que en las áreas de MI completa no se encontrará infección por *H. pylori*, la que podrá hallarse en áreas sin metaplasia o con MI incompleta. Por tal motivo, no debería excluirse la infección basándose sólo en los hallazgos histológicos; debería efectuarse la detección de anticuerpos en suero o de antígenos en materia fecal o la prueba de urea en el aire espirado.

#### Conclusiones

El diagnóstico de MI completa no es por sí mismo indicación de vigilancia endoscópica prolongada a no ser que existan simultáneamente otros factores de riesgo para cáncer gástrico.

Los pacientes con infección por *H. pylori* deberían ser tratados. El hallazgo de MI incompleta debería ser evaluado con detenimiento, tomando en cuenta la extensión de la lesión en un mapeo topográfico del estómago que permita descartar áreas con displasia o carcinoma temprano.

El pepsinógeno sérico, un recurso poco empleado, es de utilidad para inferir la extensión de la mucosa gástrica afectada por atrofia.

En los casos con MI incompleta extensa, se recomienda efectuar esa determinación y un mapeo endoscópico al año del diagnóstico y repetirlo cada 3 años si persisten los cambios histológicos.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resic.php/113775](http://www.sicssalud.com/dato/resic.php/113775)



Información adicional en [www.sicssalud.com](http://www.sicssalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 9 - Los Probióticos son Útiles para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Moayyedi P, Ford A, Quigley E y colaboradores

Gut 59(3):325-332, Mar 2010

Los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) presentan una cantidad de síntomas de difícil tratamiento. Tanto los antiespasmódicos como los agentes formadores de masa demostraron una eficacia relativa y aun los nuevos agentes como los antagonistas 5HT<sub>4</sub> y 5HT<sub>3</sub> han obtenido una ventaja terapéutica escasa en relación con el placebo. Las opciones actuales de tratamiento para este síndrome suelen resultar frustrantes tanto para los pacientes como para los médicos.

Se han observado cambios en la microflora colónica en los pacientes con SII, aunque no ha podido dilucidarse si son causa o consecuencia del síndrome. La posibilidad de que las alteraciones de la flora intestinal desempeñen un papel causal en algunos sujetos con SII se basa en que ciertos pacientes comienzan a sufrir síntomas con posterioridad a una gastroenteritis infecciosa y pueden persistir por años.

Varios investigadores intentaron usar probióticos para tratar el SII con resultados no concluyentes; algunos obtuvieron una mejoría global de los síntomas, mientras que otros no consiguieron beneficio alguno.

Aun en trabajos efectuados por un mismo grupo de investigadores se verificaron resultados contradictorios. Esta variación podría ser consecuencia del uso de distintos tipos de probióticos. En ciertos estudios se observó un beneficio en objetivos secundarios como la distensión.

En este trabajo, los autores llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura para evaluar el impacto de los probióticos sobre el SII y para indagar las razones de la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los distintos estudios.

Se efectuó una búsqueda en la literatura médica a través de Medline (1950 a junio de 2008), Embase (1980 a junio de 2008) y *Cochrane Controlled Trials Register* (2007). Fueron incluidos los estudios controlados y con selección al azar que compararon el efecto de los probióticos con el placebo o con ningún tratamiento para los adultos con SII. Se admitieron ensayos en los que se habían administrado otras terapias concomitantes si éstos habían sido recibidos tanto por los pacientes del grupo de tratamiento activo como por los controles. El tiempo mínimo exigido de terapia fue de 7 días. Se permitió que el diagnóstico de SII estuviera fundamentado en la opinión de los médicos tratantes o en los criterios diagnósticos sobre la base de los síntomas, complementados por los resultados de los estudios para excluir enfermedades orgánicas.

El criterio principal de valoración de esta revisión fue el cambio global de los síntomas del SII informado como una variable dicotómica o una variable continua. En los trabajos en los que los datos sobre el cambio global de los síntomas no estaban disponibles, se tomó en cuenta el dolor abdominal.

En la búsqueda no se establecieron restricciones según el idioma de las publicaciones. Se consideraron también los resúmenes de los trabajos presentados en los congresos internacionales entre 2001 y 2007.

El criterio principal de valoración fue el efecto de los probióticos comparado con el placebo sobre los síntomas del SII globalmente considerados (o el dolor abdominal) al final del tratamiento.

Los datos dicotómicos incluyeron la curación o la mejoría de los síntomas. Se prefirió tomar en cuenta la estimación de los pacientes sobre su propia evolución. Sin embargo, cuando esta información no estuvo disponible, se consideró la opinión de los investigadores.

Los datos continuos fueron definidos por la variación del índice global de los síntomas del SII o del dolor abdominal expresados en cuestionarios.

Los criterios secundarios de valoración fueron el efecto de los probióticos sobre la distensión, la urgencia evacuatoria, la flatulencia y los efectos adversos del tratamiento.

Los siguientes datos fueron tomados en cuenta a partir de los ensayos clínicos: tipo de establecimiento donde fue efectuado (de atención primaria, secundaria o especializada), número de centros intervinientes, país, dosis y duración del tratamiento, número de efectos adversos, criterios utilizados para definir el SII, resultados primarios relacionados con el tratamiento, duración del tratamiento y del seguimiento, proporción de pacientes de sexo femenino y proporción de casos con los distintos patrones de la entidad.

Los datos fueron extraídos según la estrategia por intención de tratar. El abandono del tratamiento fue asumido como fracaso terapéutico.

Dos revisores calificaron los estudios en forma independiente según la escala de Jadad, que toma en cuenta si el trabajo está o no diseñado con selección al azar, a doble ciego y otros aspectos metodológicos.

El impacto de los probióticos sobre los resultados dicotómicos fue expresado como riesgo relativo de persistir o no los síntomas. Se efectuaron además, análisis de heterogeneidad entre los estudios para determinar si las variaciones entre sus resultados eran casuales o debidas a diferencias en su diseño.

Se identificaron en total 185 citas, de las cuales se seleccionaron 18 que incluían 1 650 participantes. La calidad de los trabajos fue en general buena. El 58% de ellos obtuvieron las calificaciones más altas en la escala de Jadad.

La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de SII según los criterios de Roma II; en dos ensayos, el diagnóstico se basó en el juicio de sus autores; otros dos usaron los criterios de Roma I; los criterios de Manning y de Roma III fueron empleados en un trabajo cada uno.

Diez estudios con 918 participantes informaron los síntomas del SII como una variable dicotómica. Los probióticos tuvieron un efecto estadísticamente significativo para reducir los síntomas (riesgo relativo de persistencia de los síntomas en el grupo tratado = 0.71). El número necesario a tratar fue 4. Se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios.

No se hallaron, en cambio, diferencias significativas en relación con los distintos tipos de probióticos utilizados. Estos fueron: *Lactobacillus* en 3 ensayos con 140 pacientes, *Bifidobacterium* en 2 ensayos con 422 enfermos, *Streptococcus* en 1 trabajo con 54 casos y una combinación de probióticos en 4 estudios que incluyeron 302 pacientes. En todos ellos se observó una tendencia hacia la mejoría.

En 15 estudios con 1 351 participantes los síntomas del SII fueron expresados como una variable continua. Los probióticos tuvieron un efecto estadísticamente significativo para conseguir la mejoría sintomática comparados con el placebo. Se comprobó una heterogeneidad significativa entre los estudios, que se debió especialmente a uno de los trabajos. Al ser excluido, desapareció la heterogeneidad y el efecto beneficioso de los probióticos permaneció inalterado.

Los cuatro trabajos que evaluaron *Lactobacillus* en 200 pacientes no encontraron mejoría de los síntomas. Otros 9

ensayos que incluyeron 772 individuos que recibieron una combinación de probióticos verificaron un efecto beneficioso estadísticamente significativo.

En otros dos estudios que analizaron el efecto de *Bifidobacterium* en 379 casos hubo una tendencia hacia la mejoría, sin significación estadística.

En diez ensayos con 834 participantes se evaluó el dolor abdominal. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de los índices de calificación del dolor en los pacientes que recibieron probióticos.

En ocho trabajos con 682 casos se consideró la distensión abdominal. Hubo una tendencia hacia la mejoría del síntoma en los pacientes tratados.

En los seis estudios que evaluaron el efecto sobre la flatulencia en 566 participantes, se observó una mejoría significativa. En cambio, los probióticos no fueron eficaces para mejorar la urgencia evacuatoria en los tres trabajos en los que este síntoma fue analizado.

En seis estudios se consignó que no aparecieron efectos adversos en los pacientes tratados ni en los controles. En tres trabajos se informaron efectos adversos en 407 pacientes. No hubo diferencias en la incidencia de dichos efectos entre los sujetos que recibieron probióticos y los asignados a placebo.

El intestino alberga alrededor de  $10^{12}$  a  $10^{14}$  microorganismos por mililitro. Esta flora bacteriana es importante tanto para el metabolismo del hospedero como para la función intestinal y del sistema inmune. Es posible que la microflora intestinal intervenga en la aparición del SII y que su modulación permita una mejoría sintomática.

En esta revisión se demostró que los probióticos tienen un efecto terapéutico beneficioso en el SII. Si se consideran sólo las variables dicotómicas, podría decirse que los probióticos resultan muy efectivos, con un número necesario a tratar de sólo 4. Los autores advierten que dicho dato podría estar sobrestimado, dada la heterogeneidad entre los estudios.

Además, debe tenerse en cuenta que los pacientes con SII tienen una elevada respuesta al placebo, lo cual puede haber contribuido al bajo número necesario a tratar.

Los estudios que consideraron los síntomas como variables continuas también encontraron a los probióticos beneficiosos. Esto está en concordancia con el efecto que estos agentes tienen sobre otros trastornos gastrointestinales. Se ha visto que los probióticos pueden reducir los efectos gastrointestinales de los antibióticos, la diarrea del viajero y la duración de la diarrea infecciosa.

En estudios en animales se demostró que los probióticos pueden mejorar la hipersensibilidad visceral. *Lactobacillus acidophilus*, por ejemplo, induce la expresión de receptores opioides y cannabinoides.

Esta revisión sistemática tiene varias fortalezas, como la gran cantidad de trabajos controlados identificados y con una calidad razonable. Además, la recolección de datos fue rigurosa. Sin embargo, tiene también limitaciones. Por ejemplo, es difícil cuantificar la magnitud del efecto terapéutico logrado por los probióticos debido a la heterogeneidad de los estudios. La mayor limitación es la de haber tomado en cuenta una variedad de especies y de dosis, lo cual impide sacar conclusiones y formular recomendaciones. Las diferencias entre los probióticos pueden explicar, en parte, la heterogeneidad entre las investigaciones.

En los ensayos en los que los síntomas fueron evaluados como variables dicotómicas se encontró a todos los probióticos como beneficiosos. En cambio, en aquellos que evaluaron los síntomas como variables continuas, se vio que *Lactobacillus* no tuvo efecto sobre éstos, mientras que la combinación de probióticos sí lo tuvo. Casi todas las

combinaciones contenían *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Es posible que esta última especie sea el constituyente activo de dichas combinaciones. Alternativamente, podría haber un efecto sinérgico entre las especies que resulte en el efecto terapéutico deseado.

Los autores reconocen que son necesarios más estudios para determinar qué especies y dosis de probióticos pueden resultar más eficaces en el SII.

Por el momento, esta revisión sistemática sugiere que los probióticos representan una estrategia de utilidad para su tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113434](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113434)

## 10 - Actualizan las Pautas para el Diagnóstico y la Estadificación de los Linfomas Gastrointestinales

Booth H

**Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology**  
24(1):3-12, Feb 2010

Determinar la extensión de una enfermedad neoplásica brinda información de valor para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. Sin embargo, la estadificación clásica de los linfomas resulta insuficiente a tales efectos. El *International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project* fue un estudio multicéntrico que permitió formular el Índice Pronóstico Internacional (IPI) para los pacientes con linfomas difusos de células grandes tipo B (LDCGB). Dicho índice incluyó los parámetros para la estadificación de Ann Arbor, ciertas características de los pacientes (edad, estado funcional según los criterios ECOG) y algunos análisis simples de laboratorio (lactato deshidrogenasa [LDH]). El IPI fue también validado para otros tipos de linfomas.

El autor refiere que existen grandes diferencias en relación con la prevalencia de los distintos subtipos de linfomas que pueden aparecer en el tracto gastrointestinal. Hay diferencias geográficas y también relacionadas con la edad. En el mundo occidental, los linfomas de células B son los más frecuentes entre los adultos. Estos incluyen los linfomas asociados al tejido linfóide de la mucosa (linfomas MALT) y los LDCGB en el estómago. Los últimos pueden asentarse también en el intestino delgado. El linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE) constituye una excepción. Puede aparecer como complicación de la enfermedad celíaca.

Los linfomas gastrointestinales asociados al VIH tenían una incidencia de 3.86 por 100 000 durante 1985-1989, pero prácticamente desaparecieron desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

El reconocimiento de los linfomas MALT originados en el estómago y otros sitios extraganglionares como entidades diferentes de los linfomas ganglionares permite una mejor comprensión de su patogenia y la selección de un tratamiento más adecuado.

La clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin también evolucionó desde las décadas del 1970 y 1980, desde un concepto simplemente morfológico a entidades con un patrón morfológico característico, con un patrón

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

inmunológico distintivo y con una particular aberración cromosómica, presentación clínica y pronóstico.

Los linfomas gastrointestinales se comportan en forma similar a otros linfomas extraganglionares. Se considera que la localización extraganglionar es el sitio de presentación después de excluir, mediante procedimientos de estadificación, toda otra localización posible. El tratamiento, por lo tanto, irá dirigido hacia ese sitio.

El diagnóstico de linfoma en el estómago, el duodeno y el colon puede efectuarse a partir de las biopsias endoscópicas y de la determinación del subtipo correspondiente, mediante inmunomarcación.

El intestino delgado es actualmente accesible a la toma de biopsias a través de la enteroscopia con balón simple o doble. La cápsula endoscópica puede mostrar alteraciones macroscópicas en los pacientes con linfomas en el intestino delgado, pero este procedimiento no permite la toma de biopsias.

El autor enfatiza que ante el hallazgo de un linfoma gástrico a partir de las biopsias endoscópicas es necesario efectuar un mapeo con nuevas tomas en las zonas macroscópicamente comprometidas y no comprometidas para caracterizar con certeza el tipo de linfoma y detectar la infección por *Helicobacter pylori*.

Los síntomas y los signos de los linfomas gastrointestinales suelen ser inespecíficos: dispepsia, pérdida de peso, dolor abdominal y cambios evacuatorios o hemorragia o ambos trastornos. En el estómago, el aspecto endoscópico del linfoma puede ser el de una gastritis, o puede presentarse con erosiones, como una úlcera péptica, con el engrosamiento de los pliegues mucosos o como un tumor similar al cáncer gástrico. La localización gástrica secundaria de otro linfoma primario ganglionar o extraganglionar tampoco tiene características endoscópicas específicas.

El patólogo podrá definir el subtipo de linfoma y aportar datos con valor pronóstico. Por ejemplo, la presencia de t(11;18) en un linfoma MALT gástrico es indicio de enfermedad avanzada y de escasa respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El LDCGB es una enfermedad heterogénea que puede ser subclasificada utilizando microarreglos de ARN. En los pacientes con linfomas de células del manto, el perfil de expresión genética permite identificar aquellos individuos que no requerirán tratamiento en forma inmediata.

Dados los hallazgos en favor de que la infección crónica por *H. pylori* es la responsable de la mayor parte de los linfomas MALT gástricos y que *H. heilmanni* lo es de la minoría de ellos, deberá efectuarse una cuidadosa pesquisa de la infección bacteriana en la mucosa gástrica no afectada por el linfoma. Se recomienda analizar las biopsias con hematoxilina y eosina y con tinción de Giemsa y utilizar cultivos o pruebas invasivas moleculares en los casos necesarios. La determinación de anticuerpos puede ser de utilidad, sobre todo si se utilizaron inhibidores de la bomba de protones o antibióticos, ya que éstos pueden reducir la efectividad diagnóstica de las pruebas invasivas.

Una vez establecido el diagnóstico de linfoma deberá investigarse sobre la posibilidad de infecciones crónicas que puedan intervenir en su patogenia, como *H. pylori*, *C. jejuni*, la hepatitis C y sobre la presencia de enfermedades autoinmunes que afecten la tiroides o las glándulas salivales. En los casos con LTAE, debe investigarse la posibilidad de enfermedad celular subyacente. También debe descartarse la infección por el VIH.

Si bien el examen físico no suele aportar datos específicos en los casos de linfomas gástricos o intestinales, es necesario evaluar el estado del paciente, la presencia de ganglios linfáticos, afección del anillo de Waldeyer, del hígado, del bazo y descartar la presencia de masas

abdominales palpables. Especialmente en los casos de linfomas MALT, deben investigarse las glándulas tiroides, parótidas y las conjuntivas dado que estas localizaciones pueden estar afectadas en forma simultánea a un linfoma gástrico.

Los estudios de laboratorio incluirán hemograma completo con fórmula leucocitaria, determinación de niveles de LDH, microglobulina beta 2 y electroforesis de las proteínas. Se efectuarán los análisis necesarios para detectar infecciones específicas o enfermedades autoinmunes según el tipo de linfoma.

Para la estadificación es imprescindible realizar una biopsia de médula ósea. Su compromiso es una eventualidad infrecuente en los linfomas gástricos tipo MALT y en los de tipo marginal. Para completar la estadificación es necesario efectuar tomografía computarizada helicoidal con contraste intravenoso de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Es útil administrar agua en lugar de contraste oral para analizar la distensión gástrica, dato esencial en el estudio de las neoplasias que afectan el estómago.

En algunos linfomas, especialmente el LDCGB, el folicular y el de las células del manto, la PET-FDG puede aportar datos a la estadificación, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90%.

En el linfoma MALT gástrico es necesario efectuar una segunda endoscopia. Se recomienda realizar un mapeo del estómago y del duodeno con 20 a 30 biopsias de las zonas macroscópicamente normales y las afectadas. Este procedimiento se justifica por el hecho de que el linfoma MALT gástrico puede ser multifocal y porque, además, puede producirse su transformación a LDCGB. Esto último, por supuesto, tiene consecuencias terapéuticas. En una serie presentada por el autor, en el 10% de los casos se encontraron células grandes de tipo B en las biopsias tomadas en la segunda endoscopia. Además, con ese extenso programa de estadificación, incluyendo colonoscopia con biopsias y resonancia magnética de las glándulas salivales y lacrimales, pudo demostrar el compromiso extragástrico en 6 de 15 pacientes con linfoma MALT gástrico.

La estadificación locorregional de los linfomas gástricos puede efectuarse con ultrasonografía endoscópica. Este método supera a la tomografía computarizada para determinar los estadios T y N. Estos datos son imprescindibles para decidir el tratamiento y para controlar la remisión después de la erradicación de *H. pylori*.

Con posterioridad a la quimioterapia o al tratamiento de erradicación es imprescindible efectuar nuevas biopsias gástricas. La persistencia o la recurrencia de cambios patológicos mínimos compatibles con linfoma MALT, aun en ausencia de síntomas o de alteraciones macroscópicas, requerirá un seguimiento más frecuente. La quimioterapia y la radioterapia no están indicadas en este contexto dado el carácter asintomático de estas neoplasias.

En resumen, los linfomas gastrointestinales no presentan síntomas, signos ni características endoscópicas específicas. El diagnóstico puede efectuarse generalmente con las biopsias endoscópicas. La elección del tratamiento se basará en el subtipo histológico, para lo cual será necesario efectuar un mapeo gástrico en una segunda endoscopia.

La estadificación de los linfomas gástricos implica la realización de los estudios complementarios que se solicitan en los linfomas de otra localización con el agregado de una ultrasonografía endoscópica. La documentación de la remisión requiere nuevas tomas de biopsias.



1980-2010  
30 aniversario

**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,  
nuestro castellano la garantía.**

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

[www.siic.info](http://www.siic.info)

## 11 - El Uso Temprano de Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa Podría Mejorar el Pronóstico en la Enfermedad de Crohn

Sprakes M, Hamlin P

British Journal of Hospital Medicine 70(11):644-647, Nov 2009

El dolor abdominal, la diarrea, la pérdida de peso, la anemia y la inflamación transmural de la mucosa del tracto gastrointestinal son las características de la enfermedad de Crohn (EC), una afección inflamatoria intestinal. La incidencia de la EC ha aumentado progresivamente; sin tratamiento, se asocia con un elevado índice de recurrencias. Se estima que alrededor del 80% de los pacientes con EC deberá ser sometido a cirugía en el transcurso de los 10 años siguientes al diagnóstico.

A nivel molecular, la EC se caracteriza por valores altos de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y de otras citoquinas inflamatorias en sangre y en la mucosa intestinal. La introducción en los últimos años de los anticuerpos monoclonales contra el FNT-alfa ha modificado considerablemente el abordaje terapéutico de estos enfermos.

Los compuestos con 5-amino-salicilato son ampliamente utilizados en estos enfermos; sin embargo, su utilidad como terapia de mantenimiento es discutida. Los corticoides pueden servir para inducir la remisión durante las exacerbaciones agudas de la EC; sin embargo, no son aptos para el tratamiento sostenido. Además, estas drogas se asocian con morbilidad y mortalidad elevadas respecto de las terapias biológicas e inmunomoduladoras. La azatioprina y el metotrexato (MTX) son dos agentes inmunomoduladores habitualmente utilizados en los pacientes con resistencia a los esteroides; el tacrolimus y el mofetil micofenolato también han sido usados con éxito. No obstante, muchos enfermos no responden a estas formas de tratamiento o no las toleran; en estos casos puede considerarse el uso de las terapias biológicas.

El infliximab y el adalimumab son agentes contra el FNT-alfa aprobados para el tratamiento de la EC grave activa; el infliximab también se utiliza en los pacientes con enfermedad perianal fistulosa. El etanercept (otro anti-FNT-alfa) se utiliza en la artritis reumatoidea pero no es eficaz en la EC.

El infliximab y el adalimumab se unen y bloquean la acción del FNT-alfa tanto soluble como de membrana; la consecuencia final es la apoptosis de las células inflamatorias. El infliximab, recuerdan los autores, es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino-humano), mientras que el adalimumab es una molécula completamente humanizada y, en teoría, menos inmunogénica. El infliximab se administra en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa, en infusiones iniciales de 2 horas; el adalimumab se utiliza por vía subcutánea, en dosis de 80 mg al inicio, seguidos de 40 mg semana por medio.

El *National Institute for Clinical Excellence* (2002) establece que el infliximab debería reservarse para los pacientes con EC activa, refractaria a otras formas de tratamiento biológico; sin embargo, estas recomendaciones están siendo revisadas. De hecho, en la actualidad, cada vez se considera más el uso de estos fármacos como terapia de mantenimiento y no sólo como se postuló inicialmente, en la enfermedad activa, grave y refractaria a otras terapias.

Un estudio de 12 semanas, multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo que abarcó 108 pacientes confirmó la eficacia del infliximab; un tercio de los enfermos estaba en remisión a los 3 meses de haber recibido una única infusión.

El estudio ACCENT I de 2002 confirmó los beneficios sostenidos del infliximab; la terapia de mantenimiento con este agente redujo el número de internaciones y de indicaciones de cirugía en comparación con el tratamiento episódico. La terapia de mantenimiento también mejora el índice de actividad de la enfermedad y reduce la formación de anticuerpos contra el fármaco, asociados con una disminución de la eficacia. El perfil de seguridad es igual en ambos casos.

El abordaje "descendente" que implica el uso temprano del infliximab en pacientes que no han recibido corticoides o inmunomoduladores parece asociarse con mejores índices de remisión en comparación con el abordaje tradicional "ascendente" que consiste en el uso del infliximab como último recurso en los enfermos refractarios a los corticoides y a los inmunomoduladores. La primera estrategia reduce la necesidad de corticoides y se acompaña de una mejor cicatrización de la mucosa; por ende, la necesidad de internación y de cirugía disminuye considerablemente. La menor edad en el momento del diagnóstico, la enfermedad extensa, el compromiso perianal y la necesidad de esteroides desde el inicio parecen predecir un mayor beneficio del uso temprano de las terapias biológicas.

En el estudio SONIC se comparó la eficacia de la azatioprina, del infliximab y de la terapia combinada en pacientes que no habían recibido estos fármacos con anterioridad. El parámetro primario de análisis fue la remisión sin esteroides hacia la semana 26. Los pacientes tratados con ambos agentes presentaron los índices más elevados de remisión (57%), respecto de la monoterapia con infliximab (44%) o con azatioprina (30%). En la semana 26 se comprobó la cicatrización de la mucosa en el 43.9% de los enfermos tratados con infliximab más azatioprina, en el 30.1% de los que recibieron sólo infliximab y en el 16.5% de los tratados con azatioprina. Los índices más altos de remisión se observaron en los enfermos con una concentración elevada de la proteína C-reactiva y con ulceraciones de la mucosa, al inicio.

El CLASSIC I es un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado que evaluó la eficacia del adalimumab respecto del placebo en 299 pacientes con EC no tratados previamente con agentes biológicos. Los participantes fueron asignados al adalimumab en dosis de 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2; a 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2; a 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 o a placebo en las semanas 0 y 2. Cualquiera de los esquemas se asoció con un mayor índice de remisión en comparación con el placebo; en los pacientes tratados con las dosis más elevadas, los índices de remisión difirieron significativamente hacia el mes. Dos estudios posteriores demostraron la utilidad del adalimumab como terapia de mantenimiento.

En el estudio CHARM, el índice de remisión en la semana 26 fue del 40% en los sujetos que habían recibido 40 mg de adalimumab cada 15 días y del 47% en los enfermos tratados con 40 mg por semana; en la semana 56, los índices correspondientes fueron del 36% y del 41%, respectivamente. Aunque no se registraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron el adalimumab semanalmente o cada 15 días, los dos esquemas fueron superiores al placebo. La fase de extensión abierta del estudio CHARM demostró la remisión sostenida libre de corticoides a los 2 años en el 80% de los enfermos en remisión, después de un año de terapia.

El trabajo GAIN evaluó la eficacia del adalimumab en enfermos que no habían respondido al infliximab; se constató una mejoría significativa en el índice de respuesta y de remisión (51.6% y 21.4%, respectivamente) en comparación con el placebo, a la cuarta semana. Algunos grupos consideran conveniente el aumento de la dosis o un menor intervalo entre ellas (por ejemplo, 6 semanas en vez de 8, en el caso del infliximab).



Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

El perfil de seguridad de ambos fármacos es similar. En un estudio con más de 6 000 pacientes (50% tratados con infliximab y 50% asignados a otras terapias), sólo el uso de esteroides aumentó el riesgo de mortalidad, mientras que la utilización de corticoides y de analgésicos se acompañó de un mayor riesgo de infecciones graves.

La *Mayo Clinic* monitoreó los efectos adversos en alrededor de 500 enfermos consecutivos que recibieron infliximab; el 6% de ellos presentaron efectos adversos graves asociados con la medicación, por ejemplo, reacciones relacionadas con la infusión, reacción similar al lupus, hipersensibilidad retrasada y manifestaciones de desmielinización. El 8% de los pacientes presentó infecciones atribuibles al infliximab (2 casos fueron mortales). Dos individuos tuvieron neoplasias, posiblemente relacionadas con la medicación. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se recomienda excluir la presencia de tuberculosis activa e indicar las vacunas contra las infecciones oportunistas prevenibles.

La utilización simultánea de infliximab y azatioprina podría incrementar el riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T (una forma muy rara de linfoma). Esta neoplasia se observó en pacientes con EC tratados con infliximab en combinación con mercaptopurina o azatioprina; habitualmente es letal.

Se esperan con ansiedad los resultados del estudio SONIC que evalúa la seguridad a largo plazo del infliximab como monoterapia, respecto del tratamiento combinado con azatioprina. Un enfermo con artritis reumatoidea que recibió adalimumab presentó un linfoma de células T; la relación entre el riesgo y el beneficio debe evaluarse individualmente.

Los agentes contra el FNT-alfa son útiles en el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales asociadas con las enfermedades inflamatorias del intestino, entre ellas, uveítis refractaria, pioderma gangrenoso y artropatías seronegativas tanto centrales como periféricas. Las mujeres en remisión sostenida tienen más probabilidad de concebir y de terminar exitosamente la gestación. Los agentes anti-FNT-alfa se clasifican como categoría B; actualmente, se considera que dichos fármacos no deben ser interrumpidos durante el embarazo a pesar de que ambos atraviesan la placenta. La decisión de continuar con la terapia debe ser discutida con la paciente.

Los fármacos contra el FNT-alfa se utilizan cada vez más en los sujetos con EC. Actualmente, se investiga la posibilidad de utilizar otros agentes biológicos, por ejemplo, contra la interleuquina (IL) 12 y la IL-23.

Los agentes contra el FNT-alfa son seguros y eficaces; en conjunto, dos tercios de los enfermos responden y un tercio logra la remisión. La terapia de mantenimiento es superior a la administración esporádica ya que reduce la necesidad de internación y de cirugía. La selección cuidadosa de los enfermos es importante para lograr el mayor beneficio clínico. El objetivo del tratamiento es, en definitiva, mejorar la calidad de vida y lograr la remisión sin necesidad de utilizar esteroides. El uso temprano de los agentes biológicos podría ser de ayuda para modificar la evolución natural de la enfermedad, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110799](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110799)

## 12 - Identifican a los Pacientes con Reflujo Gastroesofágico que se Benefician con el Uso de Procinéticos

Nandurkar S

**Journal of Gastroenterology and Hepatology**  
23(8):1165-1167, Ago 2008

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian con la optimización de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Si bien los procinéticos se administran como tratamiento conjunto, su eficacia es menor. A diferencia del cisapride, la mosaprida se caracteriza por sus efectos agonistas sobre el receptor 5HT<sub>4</sub> y por sus acciones antagónicas sobre el receptor 5HT<sub>3</sub>, por lo cual sus efectos sobre la función motora parecen superiores.

En un reciente estudio japonés se evaluó la eficacia del cuestionario *Frequency Scale for Symptoms of GERD* (FSSG) para estimar la falta de respuesta al tratamiento con un IBP en sujetos con ERGE. Después de la terapia con 10 mg diarios de rabeprazol durante 12 semanas, un 20% de los participantes se manifestaron insatisfechos con los resultados. En estos enfermos se agregó durante otras 12 semanas una terapia con 3 dosis diarias de 5 mg de mosaprida, con índices de satisfacción del 98%.

Los autores de ese protocolo consideraron que la adición de un procinético podría constituir una alternativa beneficiosa en sujetos con ERGE sin respuesta a la monoterapia con IBP, mientras que el cuestionario FSSG podía utilizarse para predecir el potencial fracaso de la terapia inicial. Si bien el incremento de la dosis de IBP se ha propuesto como opción para mejorar la cicatrización de las lesiones esofágicas en sujetos con ERGE erosiva, esta estrategia terapéutica no parece asociarse con un mejor control de los síntomas.

En otro orden, se señala que en Occidente se emplean 20 mg de rabeprazol para el tratamiento de los síntomas de ERGE, con la posibilidad de disminuir la dosis a 10 mg cuando se obtiene la remisión de las manifestaciones clínicas. El autor del ensayo original recuerda que la población estudiada era hiposecretora, por lo cual utilizaban 10 mg como tratamiento inicial. Agrega además que las circunstancias económicas de su país favorecían la incorporación de un procinético por sobre la posibilidad de duplicar la dosis del IBP.

De todos modos, se reconocen las dificultades para cuantificar los efectos del tratamiento de la ERGE, dado que los resultados de algunos estudios previos han resultado contradictorios. Se presume que los síntomas de dismotilidad pueden asociarse con un mayor nivel de insatisfacción en los individuos con ERGE. Asimismo, se han identificado factores vinculados con una mayor tendencia al fracaso de los IBP, como el sexo femenino, el bajo índice de masa corporal y la constipación funcional.

Por lo tanto, el autor manifiesta que, a pesar de la reconocida eficacia de los IBP en el tratamiento de la ERGE, no se logra el control adecuado de los síntomas en una minoría de enfermos. Se atribuye esta falta de eficacia ya sea a la menor secreción ácida o bien al predominio de las manifestaciones de dismotilidad. El cuestionario FSSG parece representar una alternativa para identificar a estos enfermos, los cuales podrían beneficiarse con el uso de mosaprida. El experto concluye que estas hipótesis deben ser confirmadas en estudios independientes antes de su generalización.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/115121](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/115121)



## Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué factores predicen la remisión del linfoma de células B de bajo grado asociado con el tejido linfoide de las mucosas en los pacientes con infección por <i>Helicobacter pylori</i> que reciben terapia de erradicación?	A) El estadio tumoral temprano. B) El compromiso limitado a la submucosa. C) La localización distal de la neoplasia. D) Todos ellos.
2	Los efectos adversos que pueden aparecer con el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales con infliximab son:	A) Infecciones virales o bacterianas. B) Reacciones de hipersensibilidad retrasada. C) Reacciones agudas por infusión. D) Todas ellas.
3	¿Cuál de las siguientes enfermedades digestivas eosinofílicas es diagnosticada con mayor frecuencia?	A) La esofagitis eosinofílica. B) La gastroenteritis eosinofílica. C) La colitis eosinofílica. D) Las tres entidades tienen una frecuencia similar.
4	¿Cuál es el tratamiento de primera línea para la colitis ulcerosa con compromiso predominantemente rectal?	A) Corticoides por vía sistémica. B) Aminosalicilatos por vía sistémica. C) Aminosalicilatos por vía tópica. D) Infliximab por vía intravenosa.
5	¿En qué pacientes con enfermedad de Crohn podría utilizarse tratamiento de inducción con agentes biológicos anti-factor de necrosis tumoral alfa?	A) En aquellos con enfermedad clínicamente leve. B) En aquellos con estenosis fibróticas. C) En aquellos con enfermedad suficientemente grave como para recibir corticoides. D) En todos los anteriores.
6	¿Cuál es el intervalo apropiado para reiterar la colonoscopia de seguimiento en un paciente al que se le detectaron pólipos hiperplásicos?	A) 3 años. B) 5 años. C) 10 años. D) 6 meses.
7	¿Cuál es el trastorno funcional subyacente en los pacientes con gastroparesia diabética?	A) La obstrucción del tracto de salida gástrico. B) La obstrucción del intestino delgado proximal. C) El retraso del vaciamiento gástrico. D) La aceleración del vaciamiento gástrico.
8	¿En qué situación está indicada la vigilancia endoscópica para prevenir el cáncer gástrico?	A) Cuando se halle metaplasia intestinal completa extensa en el mapeo topográfico del estómago. B) En los casos en los que el pepsinógeno sérico se encuentre elevado. C) Cuando se halle metaplasia intestinal incompleta extensa en el mapeo topográfico del estómago. D) En los casos de infección por <i>Helicobacter pylori</i> , independientemente del hallazgo de metaplasia intestinal.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todos ellos.	En los enfermos con linfoma de células B del tejido linfoide de las mucosas todos estos factores elevan la probabilidad de remisión tumoral.	D
2	Todas ellas.	Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el fármaco son las infecciones y las condiciones inmunomediadas. La tasa de efectos adversos graves es inferior al 10% siempre que se tomen las medidas preventivas adecuadas.	D
3	La esofagitis eosinofílica.	La esofagitis eosinofílica es la más frecuente de las enfermedades digestivas eosinofílicas. Tiene una incidencia de 6 por 100 000 habitantes.	A
4	Aminosalicilatos por vía tópica.	La terapia tópica con ácido 5-aminosalicílico (5-ASA mesalamina) representa la primera opción de tratamiento para la colitis ulcerosa distal leve a moderada.	C
5	En aquellos con enfermedad suficientemente grave como para recibir corticoides.	Los agentes biológicos pueden utilizarse como tratamiento de inducción en pacientes con enfermedad suficientemente grave como para recibir corticoides.	C
6	10 años.	En caso de hallarse pólipos hiperplásicos la colonoscopia se repite a los 10 años, ya que su potencial de transformación maligna es limitado (como en los casos de colonoscopia negativa).	C
7	El retraso del vaciamiento gástrico.	El retraso del vaciamiento gástrico es la alteración característica que define la gastroparesia diabética. Su diagnóstico depende de un estudio gammagráfico que demuestre la alteración.	C
8	Cuando se halle metaplasia intestinal incompleta extensa en el mapeo topográfico del estómago.	Varios estudios demostraron una relación significativa entre la metaplasia intestinal incompleta y la aparición del cáncer gástrico.	D